UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1945 - 1946 N° 427

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPREUVE D'ACIDE HIPPURIQUE

(EPREUVE DE QUICK)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1946
devant la FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG,
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(mention PHARMACIE)

par

ANDRÉ FEIGNOUX
Pharmacien

Lauréat de la Faculté
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Chef de Laboratoire
de l'Hôpital de la Cie. du Canal de Suez à ISMAILIA (EGYPTE).

Examinateurs de la Thèse : MM. P. CORDIER, Professeur, *Président.*
A. SARTORY Doyen
R. SARTORY Professeur *Juges.*

ANDREW'S PRINTING
ISMAILIA (Egypte)
1946

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'EPREUVE D'ACIDE HIPPURIQUE
(EPREUVE DE QUICK)

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1945 - 1946 Nº 427

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPREUVE D'ACIDE HIPPURIQUE

(EPREUVE DE QUICK)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1946
devant la FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG,
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(mention PHARMACIE)

par

ANDRÉ FEIGNOUX
Pharmacien

Lauréat de la Faculté
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Chef de Laboratoire
de l'Hôpital de la Cie. du Canal de Suez à ISMAILIA (EGYPTE).

Examinateurs de la Thèse	MM. P. CORDIER, Professeur,	*Président.*
	A. SARTORY Doyen	*Juges.*
	R. SARTORY Professeur	*Juges.*

ANDREW'S PRINTING
ISMAILIA (Egypte)
1946

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

M.M. A. SARTORY, *Doyen*, Commandeur de la Légion d'Honneur.
VOLMAR, *Assesseur*, Chevalier de la Légion d'Honneur.
BOMEY, *Secrétaire*.

PROFESSEURS

M.M. A. SARTORY, Comdeur de la Légion d'Honneur. Bactériologie.
VOLMAR, Chevalier de la Légion d'Honneur.... Chimie Organique.
GUILLAUME, Officier de la Légion d'Honneur .. Pharmacie Galénique.
LAPP..... Chimie Analytique
CORDIER ..... Pharmacie Chimique.
R. SARTORY, ... Matière Médicale.
DUQUENOIS..... Toxicologie.
N.....; (JAEGER, chargé de Cours)..... Botanique.

COURS COMPLÉMENTAIRES

M.M. A. SARTORY ..... Hygiène.
VOLMAR ..... Chimie Minérale.
GUILLAUME..... Zoologie.
LAPP ..... Physique.
EISENMANN ..... Législation-Déontologie.
R. SARTORY ..... Cryptogamie.
CORDIER ..... Chimie Biologique.
P. DUQUENOIS ..... Hydrologie.
N....., ... Pharmacodynamie.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

M.M. COLLARD, Chevalier de la Légion d'Honneur.. Chimie Pharmaceutique
MEYER..... Bactériologie.
LEDOUX ..... Parasitologie.
HASSELMANN ..... Chimie et Physique.
N....., ... Histoire Naturelle.

A LA MÉMOIRE

DE

MON NEVEU

JEAN SERVRANCKX

Ancien Elève de l'Ecole Polytechnique

Mort pour la France.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique

et de Chimie Biologique

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage

de profonde reconnaissance

et de respectueuse amitié.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543528_0034

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SARTORY

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARTORY

Professeur de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Hommage

de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Roger GODEL

Professeur Honoraire à la Faculté Française de Médecine de Beyrouth

Ancien Chef de Clinique

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin Chef

de l'Hôpital de la Compagnie du Canal de Suez.

qui a bien voulu nous inspirer ce travail
et nous guider de ses conseils.

Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueuse amitié.

A NOS MAÎTRES D'INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HÉRISSEY

Professeur Honoraire à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien Chef Honoraire des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MASCRÉ

Professeur de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-Chef de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Hommage
de sincère reconnaissance
et de respectueux attachement.

SOMMAIRE

INTRODUCTION :

Principe de l'épreuve.

Le glycocolle.

La synthèse de l'acide hippurique.

Les mécanismes de synthèse et de conjugaison.

CHAPITRE PREMIER :

L'Epreuve d'Acide hippurique de Quick.

Epreuve par voie buccale.

Epreuve par voie veineuse.

Techniques de dosage.

CHAPITRE II :

Etude de la technique de dosage par précipitation.

CHAPITRE III :

Exposé des modifications apportées à la technique de dosage de Quick.

Etude comparative des diverses techniques.

CHAPITRE IV :

Choix d'une technique.

Quelques courbes d'excrétion de l'acide hippurique.

Addendum : Elimination de l'albumine, préalablement au dosage de l'acide hippurique.

CONCLUSION.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

INTRODUCTION

L'ÉPREUVE DE QUICK.

Quick [38] a proposé une méthode d'exploration du foie qui repose sur la synthèse de l'acide hippurique.

La formation de l'acide hippurique - opération presque uniquement hépatique - se réalise en deux temps. Elle implique :

1) la synthèse hépatique du glycocolle ou acide aminoacétique ;

2) la conjugaison du glycocolle avec l'acide benzoïque, pour former l'acide hippurique ou acide benzoyl-amino-acétique.

L'épreuve d'acide hippurique [1, 3, 5,] consiste :

1) à administrer au sujet à étudier, par voie buccale ou par voie veineuse, de l'acide benzoïque, sous forme de benzoate de soude ;

2) à doser dans l'urine l'acide hippurique excrété en un laps de temps déterminé.

Quick a montré [32] que chez les sujets normaux, le taux d'excrétion de l'acide hippurique, après absorption de benzoate de soude, était remarquablement constant. Il a observé [36], par contre, une diminution marquée de l'excrétion de l'acide hippurique dans certains types de lésion hépatique. Cette réduction est dûe essentiellement à l'incapacité du foie de synthétiser le glycocolle en quantité suffisante et en partie à l'altération du mécanisme enzymatique de conjugaison.

LE GLYCOCOLLE.

Le glycocolle [7] est synthétisé par l'organisme des mammifères, à un taux qui fait entrevoir l'importance de cet acide aminé dans le métabolisme. En effet, étudiant la conjugaison du glycocolle avec l'acide benzoïque, Quick [32] a trouvé que l'homme peut mobiliser 9 mgr. par heure et par kilo de poids - soit 0 gr, 60 à 0 gr, 70 pour un sujet de poids moyen - le porc 15 mgr. et le lapin 25 mgr. ces chiffres étant vraisemblablement de beaucoup inférieurs aux quantités maxima que l'organisme est capable de produire.

Le glycocolle est très probablement élaboré dans le foie. L'élément précurseur dont il dérive n'est pas encore exactement connu. Swanson [50], confirmant les résultats obtenus par Lewis, montra que le glycocolle destiné à la conjugaison avec l'acide benzoïque pouvait être synthétisé à partir de l'azote provenant de la désintégration des matières protéiques, azote qui, de ce fait, n'était pas excrété sous forme d'urée. La structure simple du glycocolle - CH^2 NH^2 COOH - autorise à présumer que l'élément précurseur est également un composé élémentaire. On a proposé l'acide glyoxalique - CHO. COOH - et l'acide glycolique - CH^2 OH. COOH - mais, cela n'a pas été prouvé.

Simple en apparence, le catabolisme de l'acide aminoacétique est en réalité complexe [4]. Administré à l'animal vivant, le glycocolle subit facilement la désamination, que traduit une excrétion augmentée de l'urée. Par contre, in vitro, l'acide aminé semble résister remarquablement à la désamination et à l'oxydation. Utilisant la technique d'incubation en présence de tranches d'organes ou d'extraits de tissus, Krebs [25, 26, 27] Bernheim et Bernheim [9] et Kisch [22], n'observèrent pas de désamination ou n'obtinrent qu'une désamination très faible. Bach [8] parvint au même résultat, en employant la technique des tranches de tissus ou en perfusant le rein et le foie du chat. Mais il fit l'observation intéressante que le glycocolle avait, de toute évidence, la capacité de se combiner avec certaines substances oxydables, les protégeant ainsi de l'oxydation. Dans la réaction, la disparition de l'azote aminé - sans formation de NH^3 - suppose une condensation qui inclue le glycocolle.

Schoenheimer et ses collègues [47] étudièrent le métabolisme des protéines à l'aide d'acides aminés "étiquettés" par des isotopes. Ils ajoutèrent du glycocolle contenant l'azote isotope N^{15} à la nourriture de rats adultes. Seule une partie de l'azote du régime alimentaire fut retrouvée dans l'urine [42]. La recherche de l'isotope N^{15} dans la protéine des différents tissus de l'animal, révéla qu'une partie notable de l'isotope y était incorporée. En outre, un certain nombre d'acides aminés ayant été isolés des tissus, il fut constaté que presque tous contenaient l'azote isotope. Le déplacement du groupe aminé du glycocolle se produit donc de façon continue durant le métabolisme normal de cet acide aminé.

Les résultats des études in vitro et in vivo ne sont pas en désaccord autant qu'ils peuvent le paraître, si l'on rappelle l'observation de Bach : la disparition de l'azote, sans formation d'ammoniaque. Des réactions de condensation comprenant le glycocolle peuvent se produire, le déplacement du groupe aminé n'ayant pas nécessairement pour résultat une formation d'ammoniaque, mais un renversement métabolique de l'azote de l'acide aminé. De plus, les processus métaboliques étant de nature enzymatique, certaines réactions peuvent ne pas prendre place dans les expériences in vitro. Ratner et ses collègues [43] ont décrit une glycocolle-oxydase qui provoque la désamination par oxydation. Cette enzyme existe dans les reins de divers animaux et dans le foie du lapin.

Les résultats des expériences classiques pratiquées avec le glycocolle sur les chiens phlorizinés et sur les rats en état de jeûne, l'ont classé dans le groupe des acides aminés participant à la glyconéogenèse [4]. La question a été reprise par Reid [44] qui trouva que le glycocolle n'augmentait pas la réserve de glycogène, alors que, injectée dans les mêmes conditions, l'ala nine l'accroissait indiscutablement. Olsen, Hemingway et Nier [30], administrèrent à la souris du glycocolle contenant un carbone isotope stable. Une partie seulement de l'isotope fut retrouvée dans le glycogène hépatique. D'autre part, l'augmentation du glycogène était notablement supérieure à ce qu'aurait pû produire la conversion en glycogène du glycocolle "étiquetté". On peut penser que la masse d'hydrate de carbone formée ne provient pas de la conversion directe de l'acide

aminé administré, mais qu'elle dérive plutôt de quelque métabolite intermédiaire.

Le glycocolle entre dans la structure de nombreuses protéines. Il prend part à la synthèse des protéines nouvelles qu'exige le phénomène de la croissance ou que rend nécessaire la destruction du tissu azoté qu'implique, dans l'organisme adulte, l'usure continuelle du métabolisme. Cette part que prend le glycocolle à l'élaboration des protéines, explique peut être les faibles taux d'élimination de l'acide hippurique notés au cours de la grossesse (Hirsheimer [20], Moser, Rosenak, et Hasterlik [29]) les besoins de l'organisme en acides aminés étant accrus pour la construction du foetus. Hirsheimer a pratiqué l'épreuve chez des femmes enceintes. Il a observé que la production d'acide hippurique diminuait jusqu'au moment de l'accouchement mais qu'elle revenait à la normale immédiatement après la délivrance.

En plus de cette fonction de construction, commune aux acides aminés, le glycocolle possède trois fonctions importantes il se combine avec l'acide cholique pour former l'acide glycocholique ; il participe à la synthèse de la créatine ; il se conjugue avec de nombreux acides aromatiques, sa conjugaison avec l'acide benzoïque nous intéressant plus particulièrement.

La conjugaison du glycocolle avec les composés organiques, est limitée aux structures cycliques contenant un groupe carboxyl attaché à l'anneau aromatique - cas de l'acide benzoïque - ou séparé par un groupe CH^2 - cas de l'acide phénylacétique - La conjugaison avec l'acide cholique est intéressante - en plus de l'importance que présente l'acide glycocholique - puisque le groupe carboxyl est situé, dans cet acide, à la fin d'une chaîne aliphatique. On ignore si la conjugaison avec l'acide cholique et la conjugaison avec l'acide benzoïque suivent le même mécanisme ; mais il est curieux de constater que, chez le chien, le foie est incapable de synthétiser l'acide hippurique et que la bile contient peu ou pas d'acide glycocholique.

Le rôle joué par le glycocolle dans la synthèse de la créatine est important. La réaction, établie par Block et Schoenheimer [10, 11, 12] employant la méthode de l'azote isotope

et par Borsook et Dubnoff [13] utilisant la technique des tranches de tissu, implique : 1° la formation de l'acide guanidinoacétique, par transfert du groupe amidine de l'arginine au glycocolle ; 2° la méthylation de l'acide guanidinoacétique par la méthylthionine. La créatine étant indispensable pour la contraction du muscle, la capacité de l'organisme de synthétiser le glycocolle est d'importance capitale. Les rats à l'alimentation desquels on ajoute chaque jour de l'acide benzoïque, ne grandissent pas (Griffith [18]). Il semble que l'acide benzoïque "dévie" le glycocolle, perturbant ainsi la synthèse de la créatine.

Le glycocolle est conjugué avec l'acide nicotinique. Chez l'homme, le chien, le rat et sans doute chez nombre d'animaux, l'acide nicotinique est en partie conjugué avec le glycocolle, en partie méthylé. On ignore si ces réactions ont pour but unique l'excrétion de l'acide nicotinique ou si elles représentent le premier stade de son utilisation métabolique.

L'excrétion de l'acide urique [35] est liée, nous le verrons, à la conjugaison de l'acide benzoïque et de l'acide phénylacétique avec le glycocolle.

La conjugaison avec l'acide benzoïque est une réaction fondamentale puisque toutes les espèces de vertébrés étudiées la réalisent, sauf les oiseaux et les reptiles qui utilisent l'ornithine. Nous avons vue que la conjugaison était limitée aux structures cycliques contenant un groupe carboxyl. La distance qui sépare ce groupe de l'anneau aromatique exerce une influence importante, si l'on en juge par la façon différente dont se comporte l'organisme vis-à-vis de l'acide benzoïque et de l'acide phénylacétique. Quick [34] a montré, en effet, que le foie du chien était incapable de conjuguer l'acide benzoïque avec le glycocolle, tandis qu'il pouvait synthétiser l'acide phénacéturique. Ainsi, des mécanismes distincts existent chez le chien pour la conjugaison de ces deux acides. Chez le chien, la synthèse de l'acide phénacéturique se produit dans le foie, tandis que la production d'acide hippurique a lieu dans les reins.

LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE.

La synthèse de l'acide hippurique est sans doute le mieux connu et le plus étudié des mécanismes de conjugaison. L'historique [3] de cette synthèse, établie par Hirsheimer en 1935, montre que le lieu de synthèse dans l'organisme fit l'objet de nombreuses controverses et explique comment l'épreuve d'acide hippurique fut d'abord utilisée pour contrôler la fonction rénale avant d'être considérée comme un contrôle réel de la fonction hépatique.

La synthèse fut démontrée par Wohler en 1824. En 1857 Kühne et Hallwachs établirent qu'elle pouvait se faire dans les vaisseaux hépatiques. Bunge et Schmeideberg, en 1877, expérimentant sur le chien, montrèrent que l'acide hippurique se formait dans le rein perfusé par l'acide benzoïque et l'acide aminoacétique. Ils conclurent que le rein était le seul lieu de synthèse. Leurs observations furent confirmées par Koch en 1879 et par Cramer en 1902.

En 1911, Friedman et Tachau [17], perfusant le foie d'un lapin de sang contenant de l'acide benzoïque, isolèrent l'acide hippurique et conclurent que dans cette espèce la synthèse pouvait se faire dans le foie. En 1915, Kingsbury et Bell [21] trouvèrent dans le foie, après injection, d'acide aminoacétique et de benzoate de soude, de l'acide hippurique en quantité relativement élevée. Ils suggérèrent que le rein n'était pas le seul organe dans lequel la synthèse pouvait avoir lieu. Lackner, Levinson et Morse [28], en 1918, empoisonnant des chiens par le sulfate d'hydrazine - qui lèse le foie et respecte le rein - établirent que la synthèse de l'acide hippurique était dans ces conditions grandement diminuée. Delprat et Whipple [16], en 1921, obtinrent des résultats identiques, par nécrose du foie sous l'action du chloroforme.

Bryan [15] qui, en 1925, employait l'épreuve pour déterminer la fonction rénale, remarqua une diminution nette de l'excrétion de l'acide hippurique chez six malades sur dix présentant une lésion hépatique connue. Il émit l'hypothèse que l'abaissement de l'excrétion était dû probablement à la

dysfonction hépatique. Mais il ne suggéra pas que la méthode pût être employée comme épreuve de la fonction hépatique.

Quick [37] qui avait étudié la conjugaison de l'acide benzoïque chez le chien [31] et chez l'homme [32], ainsi que la chimie de cette conjugaison [33], démontra en 1932 que : " le taux de synthèse de l'acide hippurique dépend de la vitesse avec laquelle l'organisme fournit le glycocolle. Indépendante de la dose d'acide benzoïque administrée, la quantité d'acide hippurique excrétée par heure - en l'absence de glycocolle exogène - est relativement constante, indiquant une capacité maxima déterminée de l'organisme à synthétiser le glycocolle ".

En 1933, Quick [38] présenta une nouvelle épreuve de la fonction hépatique, basée sur la synthèse de l'acide hippurique. Il avait observé une diminution frappante du taux de synthèse dans plusieurs types de lésion hépatique. De plus, il avait obtenu chez les mêmes sujets, une élévation marquée de l'excrétion de l'acide hippurique, en leur faisant absorber du glycocolle. En 1936, il exposa la valeur clinique de cette épreuve [39] dans le cas de lésion hépatique : " Nous avons observé que le taux horaire d'excrétion de l'acide hippurique chez les personnes normales, après ingestion de benzoate de soude, était remarquablement constant, quelque peu influencé seulement par la taille du sujet, ou, plus exactement, par la surface du corps. Dans certains types de lésion du foie, cependant, l'élimination de l'acide hippurique est réduite de façon marquée. Cette réduction est dûe essentiellement à la diminution de la capacité du foie de synthétiser l'acide aminoacétique, et en partie à l'altération du mécanisme enzymatique qui unit l'acide benzoïque à l'acide aminoacétique. Chez l'homme, l'enzyme conjugante existe principalement dans le foie, et la petite quantité qui se forme dans les reins est insuffisante pour compenser le déficit résultant d'une lésion hépatique. L'on peut donc estimer que l'excrétion de l'acide hippurique, après ingestion de benzoate de soude, mesure la capacité du foie à fournir l'acide aminé nécessaire et montre son pouvoir antitoxique ".

LES MÉCANISMES DE SYNTHÈSE ET DE CONJUGAISON.

Les premières réactions de conjugaison connues sont celles portant sur les produits aromatiques de la putréfaction intestinale. La sulfo-conjugaison et la conjugaison avec l'acide glycuronique de l'indol et des phénols, aboutissent à l'élimination dans l'urine des éléments conjugués. Ces processus, apparaissant comme un moyen de défense chimique mis en œuvre par l'organisme, l'idée de désintoxication est restée étroitement liée aux réactions de conjugaison.

Actuellement, la conception même de désintoxication par conjugaison est vivement attaquée. Le composé résultant de la conjugaison présente-t-il nécessairement une toxicité moindre que celle de la substance qui lui a donné naissance, en admettant que la substance originale soit toxique ?

D'après Mann et Magath, le foie ne posséderait pas une fonction antitoxique caractérisée. Quick [7] estime que certains mécanismes de conjugaison ont davantage pour but de faciliter l'excrétion que de diminuer la toxicité. De nombreux produits de conjugaison sont des acides plus forts que la substance mère et, habituellement, les acides forts sont plus facilement excrétés que les faibles. Tel est l'exemple de l'acide benzoïque et de l'acide hippurique, du phénol et de l'acide phénol-sulfurique, du menthol et de l'acide menthol glycuronique. L'on peut citer, par contre, l'acétylation des sulfonamides [6] qui ne semble pas présenter, à notre connaissance, un avantage réel. Le compoeé acétylé est plus toxique et moins soluble dans l'urine - partant, moins facilement excrété - que la substance non-conjuguée. Et si l'on envisage le cas de l'acide p-amino-benzoïque et de l'acide nicotinique, il est difficile de concevoir que ces vitamines soient conjuguées dans un but antitoxique.

Il apparaît donc que ces mécanismes ne doivent pas être considérés essentiellement comme des processus de désintoxication. S'il en est ainsi, pourquoi explorer les fonctions hépatiques de synthèse et de conjugaison dont la fin antitoxique est fortement mise en doute ? - Parce que ces processus,

s'ils ne semblent pas présenter en eux-mêmes d'avantages réels, n'en sont pas moins largement utilisés par l'organisme. Les réactions de conjugaison que nous pouvons suivre lorsqu' elles s'opèrent aux dépens d'un composé organique étranger - tel l'acide benzoïque ingéré - ont leur contre partie dans les mécanismes physiologiques. Elles traduisent une forme d'activité qui reflète une fonction fondamentale du foie. Quick [35] a trouvé que de nombreux acides aromatiques - l'acide benzoïque et l'acide phénylacétique, par exemple -, pouvaient abaisser de façon notable l'excrétion de l'acide urique, et que la durée de l'effet inhibiteur coïncidait avec le temps nécessaire à l'organisme pour conjuguer et éliminer l'acide aromatique considéré. Ceci montre la corrélation qui existe entre les mécanismes de conjugaison et les diverses fonctions physiologiques et fait ressortir l'intérêt que présente la vérification de ces mécanismes.

La formation de l'acide hippurique implique, nous l'avons vu, la synthèse hépatique du glycocolle et sa conjugaison avec l'acide benzoïque. Le mécanisme de cette conjugaison est probablement le même que celui d'où résulte, par union du glycocolle et de l'acide cholique, l'un des plus importants acides biliaires, l'acide glycocholique.

L'épreuve de Quick constate la fonction de conjugaison. Elle témoigne, de plus, de la capacité du foie de synthétiser le glycocolle, acide aminé dont l'importance dans le métabolisme apparaît très grande. Il est raisonnable d'estimer que cette épreuve, qui repose sur deux fonctions hépatiques importantes, puisse détecter l'insuffisance du foie à remplir sa tâche et soit susceptible d'une application intéressante. En effet, les recherches de laboratoire associées à l'étude clinique, démontrent que des fluctuations parallèles affectent le degré d'activité des fonctions de synthèse du glycocolle et de conjugaison de l'acide benzoïque - d'une part - et l'évolution de certaines maladies hépatiques - d'autre part.

Ayant présenté l'élément essentiel - le glycocolle - et les processus hépatiques fondamentaux qui concourrent à la synthèse de l'acide hippurique, nous exposerons l'Épreuve de Quick et les techniques originales. Nous étudierons ensuite la méthode de dosage de l'acide hippurique par précipitation. Puis nous

examinerons les modifications apportées à la technique de Quick et ferons une étude comparative des diverses méthodes. Enfin, ayant fait choix d'une technique, nous présenterons quelques courbes d'excrétion de l'acide hippurique, recueillies pendant l'évolution de divers états infectieux, carentiels ou physiologiques.

Il nous est un agréable devoir d'exprimer à M. le Professeur R. Godel, qui nous a inspiré ce travail et nous a permis de le mener à bien, à M. le Professeur P. Cordier, qui l'a guidé, à M. le Doyen Sartory et à M. le Professeur A. Sartory, qui ont bien voulu le juger, notre respectueuse reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

L'ÉPREUVE D'ACIDE HIPPURIQUE DE QUICK

Ayant, pour notre part, étudié et pratiqué uniquement l'épreuve intraveineuse et la technique de dosage par précipitation, nous donnons pour mémoire la technique de l'épreuve par voie buccale et la méthode de dosage par extraction.

ÉPREUVE PAR VOIE BUCCALE [38]

L'épreuve sera pratiquée le matin de bonne heure.

1). A 7 h. a.m. - par exemple - donner au sujet à étudier un léger déjeûner consistant en café et pain grillé. Ce léger repas, pris avant l'épreuve, offre l'avantage de diminuer l'état nauséeux que présentent certains malades après l'ingestion de benzoate de soude.

2). A 8 h. a.m. - soit une heure après - faire absorber 5gr.90 [38] ou 6gr, [39] de benzoate de soude, dissous dans 30cc d'eau, de préférence parfumée à l'essence de menthe ou édulcorer d'une cuiller à café de sirop de fruits. Faire boire ensuite un demi verre d'eau, en utilisant le même verre pour éviter toute perte de la dose de benzoate.

Ne donner aucun aliment, ne faire boire aucun liquide, pendant la durée de l'épreuve.

3). Faire vider la vessie, immédiatement après la prise de benzoate ; rejeter l'échantillon. Péndant une période de 4 heures, recueillir chaque heure - soit 9 h., 10 h., 11 h. et 12 h. - la totalité des urines émises et conserver les quatre échantillons complets. Au besoin, recueillir les urines par sondage.

L'acide hippurique sera dosé dans chacun des quatre échantillons.

ÉPREUVE PAR VOIE VEINEUSE. (40)

Quick, ayant étudié le mécanisme de la conjugaison de l'acide benzoïque chez l'homme, pût conclure - nous l'avons vu - que le taux d'acide hippurique formé dépendait de la vitesse avec laquelle l'organisme synthétisait le glycocolle. Il détermina qu'un adulte normal pouvait produire suffisamment de glycocolle pour conjuguer 0gr.90 à 1gr.30 d'acide benzoïque par heure. Sur cette base, la dose de 1gr.77 de benzoate de soude - correspondant à 1gr.50 d'acide benzoïque - fut adoptée pour pratiquer l'épreuve intraveineuse.

Technique.

1). A 7 h. a m., donner le petit déjeûner ci-dessus indiqué. Partie ou totalité du repas peut être d'ailleurs omise, l'administration intraveineuse du benzoate éliminant nausées et vomissements.

2). A 8 h. a.m., injecter par voie veineuse 1gr.77 de benzoate de soude, en 20cc de solution aqueuse stérile. L'injection doit être faite lentement et prendre 5 minutes.

3). Faire uriner le malade immédiatement après l'injection ; rejeter l'échantillon. Recueillir et conserver, en un échantillon unique, toutes les urines émises durant l'heure qui suit, y compris, les urines émises à la fin de la période. Si nécessaire, sonder le malade.

Précautions :

1). Vérifier que la dose de benzoate a été intégralement ingérée ou injectée.

2). Si le dosage de l'acide hippurique ne peut pas être effectué dans les dix heures qui suivent l'épreuve, la conservation des urines sera assuré par addition de toluène.

TECHNIQUES DE DOSAGE.

Quick a décrit deux techniques de dosage :

1). Une technique par extraction [31], qu'il recommande si l'on désire obtenir des résultats très précis ;

2). Une technique par précipitation [38], repondant à l'usage clinique.

Ayant dosé l'acide hippurique comparativement avec les deux méthodes, Quick signale que les résultats obtenus par la méthode clinique s'accordent de façon satisfaisante avec les résultats de la méthode par extraction et qu'il n'a pas rencontré de substance troublant l'une et l'autre de ces méthodes.

MÉTHODE PAR EXTRACTION.

Principe ; l'acide hippurique, après extraction de l'urine par l'éther, est soumise à l'hydrolyse par action de H Cl. Le glycocolle libéré, est dosé par la méthode de titration au formol [49].

A 10^{cc} d'urine introduits dans le tube à extraction d'un appareil à extraction continue, on ajoute 1^{cc} de SO4H2 5/N. et II gouttes de tungstate de soude à 10 $^0/_0$. Le mélange est soumis à l'extraction par l'éther pendant 1h.30. L'éther est séparé par distillation. Dans une fiole surmontée d'un réfrigérant à reflux, le résidu cristallin est soumis à l'action de 10^{cc} de H Cl à 20 $^0/_0$, pendant une heure ; puis la liqueur est évaporée au bain-marie à siccité. Le résidu de l'évaporation est repris par environ 20^{cc} d'eau chaude, et la solution obtenue, après addition d'une petite quantité de charbon décolorant (Norit), est filtrée ; le filtre est lavé à plusieurs reprises à l'eau chaude. Le filtrat, en présence d' I goutte de rouge neutre à 1 $^0/_0$ comme indicateur, est neutralisé à p H 7 (teinte écarlate).

Après avoir ajouté VI gouttes de phénolphtaléine à 1 $^0/_0$ et 10^{cc} de formol à 40 $^0/_0$ neutralisé, on titre la solution par NaOH N/10, jusqu'à ce que la teinte rouge foncé corresponde à la teinte de l'étalon.

L'étalon a été préparé par mélange de 20cc eau distillée, 10cc formol neutralisé, VI gouttes phénolphtaléine I goutte rouge neutre et 0cc,3 de NaOH N/10.

Le chiffre donné par la titration - compte tenu de la correction représentant le 0cc,3 de NaOH N/10 entrant dans la préparation de l'étalon - peut-être directement converti en acide hippurique ou en acide benzoïque.

METHODE PAR PRECIPITATION.

Principe : la précipitation de l'acide hippurique est provoquée par acidification de l'urine par H Cl concentré et agitation.

Le précipité obtenu est soit pesé, soit dosé par la soude.

Chacun des quatre échantillons de la technique par voie buccale ou l'échantillon unique de la technique intraveineuse, est traité comme suit :

Le volume est exactement mesuré ; Tout échantillon d'urine supérieur à 125cc est concentré par évaporation au bain marie, après légère acidification par l'acide acétique, à un volume voisin de 50cc. Versé dans un petit beaker, l'échantillon est acidifié par H Cl concentré, jusqu'à réaction acide vérifiée par le papier au rouge congo. En général, 1cc d'acide est suffisant. Si le papier ne vire pas au bleu, ajouter davantage d'acide.

L'urine acidifiée est agitée vigoureusement, jusqu'à ce que la précipitation de l'acide hippurique soit complète.

Abandonner ensuite au repos pendant 1 heure, à la température de la chambre.

Le précipité cristallin est recueilli par filtration sur un petit entonnoir de Buchner ou sur une plaque filtrante, lavé avec une petite quantité d'eau froide et laissé sécher complètement à l'air.

L'acide hippurique ainsi obtenu est soit pesé (à la seconde décimale est suffisamment précis), soit dissout dans l'eau chaude et titré par NaOH N/5 en présence de phénolphtaléine comme indicateur.

CALCULS.

Dans sa technique originale, Quick admet que 100^{cc} d'urine dissolvent 0gr.33 d'acide hippurique, à la température de la chambre.

La quantité d'acide hippurique excrété est obtenue en ajoutant à la valeur du précipité la quantité d'acide hippurique restée en solution. Cette dernière fraction est calculée d'après le volume de l'échantillon et la solubilité admise de l'acide hippurique dans l'urine.

Le résultat est converti en acide benzoïque en multipliant le chiffre d'acide hippurique par le facteur 0,68.

EXEMPLE D'UN DOSAGE PAR PESÉE. soit :

V = volume total de l'échantillon d'urine,
A = prise d'essai,
p = poids du précipité.

L'acide hippurique précipité est donné par la formule :

$$\frac{p}{A} \times V$$

L'acide hippurique resté en solution dans l'urine est calculé :

$$\frac{0.33}{100} \times V$$

L'acide hippurique excrété total est ainsi obtenu (Q) :

$$\left(\frac{p}{A} \times V\right) + \left(\frac{0.33}{100} \times V\right) = Q$$

$$Q \times 0.68 = \text{Acide benzoïque}$$

Admettons que nous ayons :

$$V = 106^{cc} \qquad A = 53^{cc} \qquad p = 0\,gr.545$$

La quantité d'acide hippurique excrété total sera :

$$\left(\frac{0.545}{53} \times 106\right) + (0.0033 \times 106) = 1\,gr.090 + 0\,gr.349 = 1\,gr.439$$

$$1\,gr.439 \times 0.68 = 0\,gr.978 \text{ acide benzoïque.}$$

EXEMPLE D'UN DOSAGE VOLUMETRIQUE. soit :

V = volume total de l'échantillon d'urine,

A = prise d'essai,

n = n^{cc} de NaOH N/5

1.000^{cc} de NaOH N/5 correspondent à $\frac{179}{5}$ d'acide hippurique.

La quantité d'acide hippurique précipité est donnée par la formule :

$$\frac{179 \times n}{5 \times 1000 \times A} \times V$$

La quantité d'acide resté en solution est calculée :

$$\frac{0.33}{100} \times V$$

d'acide

La quantité hippurique excrété total est obtenu :

$$\left(\frac{179 \times n}{5000 \times A} \times V\right) + \left(\frac{0.33}{100} \times V\right) = Q$$

$$Q \times 0.68 = \text{acide benzoïque.}$$

Supposons que nous ayons :

$$V = 90^{cc} \qquad A = 45^{cc} \qquad n = 14^{cc}5$$

La quantité d'acide hippurique excrété total sera :

$$\left(\frac{179 \times 14.5}{5.000 \times 45} \times 90\right) + \left(\frac{0.33}{100} \times 90\right) = 1\,gr.334$$

Exprimé en acide benzoïque : $1.334 \times 0.68 = 0.907$.

NOTE : Dans le cas le plus fréquent, l'échantillon d'urine ayant été concentré, on opère sur V = A. Le calcul, simplifié d'autant, devient :

$$\left(\frac{179 \times n}{5000}\right) + (0.0033 \times A).$$

RESULTATS.

Chez le sujet adulte normal :

a) Épreuve par voie buccale :

L'excrétion de l'acide hippurique - exprimé en acide benzoïque - est d'environ 3 gr. en 4 heures.

b) Épreuve par voie veineuse :

L'excrétion de l'acide hippurique - exprimé en acide benzoïque - est de 0 gr. 70 à 1 gr. en 1 heure.

Quick, ayant pratiqué l'épreuve dans des cas variés de lésion hépatique, a signalé les résultats suivants [39] :

L'excrétion de l'acide hippurique est abaissée dans l'ictère catarrhal, l'hépatite aigüe et chronique, ainsi que, d'ordinaire, dans les cas de processus malin avec métastase hépatique, la cirrhose syphilitique, la cirrhose atrophique et hypertrophique.

La réaction à l'épreuve est normale dans la cholécystite, la cholélithiase et l'obstruction du cholédoque par les calculs, à condition toutefois que l'obstruction du cholédoque soit de courte durée.

CHAPITRE II.

ÉTUDE DE LA TECHNIQUE DE DOSAGE PAR PRECIPITATION

PRINCIPE -

La technique par précipitation décrite par Quick, consiste à traiter l'urine par HCl concentré jusqu'à réaction nettement acide, et à provoquer la cristallisation de l'acide hippurique.

Le précipité est dosé soit par pesée, soit par volumétrie.

La quantité totale d'acide hippurique excrété est obtenue en ajoutant à la valeur du précipité la quantité d'acide présumé en solution dans l'échantillon d'urine.

La précipitation doit être aussi complète que possible, compte tenu de la solubilité de l'acide hippurique qui pose un certain nombre de problèmes.

Nous allons étudier la technique de dosage en chacune de ses phases.

TECHNIQUE DE DOSAGE -

Le dosage comporte trois phases : précipitation, séparation et lavage du précipité, dosage proprement dit.

1ère PHASE : PRÉCIPITATION -

a) Volume de l'échantillon -

Le volume de l'échantillon d'urine, recueilli au moment précis - au besoin par sondage - est exactement mesuré.

Il est indispensable, pour obtenir un résultat correct, que le chiffre d'acide hippurique total représente une plus grande proportion d'acide précipité que d'acide demeuré en solution.

Quick conseille, si le volume dépasse 125cc de le réduire à 50cc par évaporation au bain-marie, après légère acidification par l'acide acétique.

Dans son épreuve originale, Quick admet que la quantité d'acide hippurique restant en solution est constante, et qu'elle est de 0gr. 33 pour 100cc d'urine à la température de la chambre. Certains auteurs, estimant que le taux de solubilité est plus élevé encore, l'abaissèrent en saturant l'urine d'un sel n'entrant pas en réaction. Quick [41] ayant observé que l'exactitude de la détermination était nettement augmentée par ce procédé, modifia dans ce sens la technique de son épreuve.

Notons que si l'on opère sans saturation préalable, il faut laisser refroidir l'urine concentrée avant de procéder à la précipitation.

b) Saturation -

Du sulfate d'ammonium cristallisé est ajouté à l'urine dans la proportion de 5 gr. par fraction de 10cc. Le sel est dissous complètement par agitation.

La quantité d'acide hippurique restant en solution est ainsi abaissée de 0gr. 33 à 0gr. 10 pour 100cc.

c) Acidification -

L'urine, saturée de sulfate d'ammonium, est alors acidifiée par HCl concentré, qu'on ajoute goutte à goutte, et sans cesser d'agiter vigoureusement, jusqu' à réaction acide : virage au bleu du papier au rouge Congo. Habituellement, 1cc de HCl suffit pour 50cc d'urine, et ceci de façon très constante. Il y a intérêt à ne pas ajouter un trop grand excès d'acide chlorhydrique (voir lavage du précipité),

d) Agitation -

L'urine acidifiée, est agitée vigoureusement pendant 3 - 4 minutes, jusqu'à ce que la précipitation soit complète.

Nous préférons employer le procédé qui consiste à frotter la paroi du vase avec un agitateur en verre, pour amorcer et parfaire la cristallisation. Il est essentiel que l'agitation soit menée énergiquement et pendant un temps suffisant.

e) Abandonner au repos pendant 1 heure, à la température du laboratoire.

2ème Phase : Séparation et lavage du précipité -

Le précipité est recueilli par filtration, soit sur un filtre sans pli (dosage volumétrique), soit sur un filtre sans pli taré - ou mieux, sur deux filtres équilibrés - (dosage pondéral).

Le lavage du précipité est un temps délicat. Il doit être suffisant pour débarrasser le précipité du sel qui a servi à la saturation (en particulier si l'on effectue le dosage par pesée), et de l'acide chlorhydrique qui l'imprègne, (plus particulièrement dans le cas de dosage volumétrique par la soude) : cela sans risquer de perte du précipité par excès de lavage.

Pour remédier à l'inconvénient qui provient de la solubilité du précipité, le lavage peut être effectué :

1) Soit à l'eau froide, à plusieurs reprises, mais en n'employant qu'une petite quantité d'eau à chaque fois ;

2) Soit en utilisant, comme le conseille Boyce [14], l'urine même du malade pour rincer le verre dans lequel a eu lieu la précipitation et laver le précipité ;

3) Soit en employant, selon Kraus et Dulkins [24], une solution de NaCl à 30 $^0/_0$.

3ème Phase : Dosage proprement dit -

1) Dosage pondéral.

Convenablement lavé, le précipité est abandonné à l'air libre jusqu'à dessiccation, ce qui demande assez longtemps. La dessiccation peut être hâtée par séjour à l'étuve, jusqu'à poids constant. Pesée à la seconde décimale.

2) Dosage volumétrique.

Le précipité, repris par un volume suffisant d'eau distillée, est dosé par NaOH N/5 en présence de phénolphtaléine comme indicateur.

Cette dernière facon de procéder donne des résultats comparables à ceux de la technique par pesée. Beaucoup plus rapide, elle est appréciable pour les dosages en série ou lorsque le résultat est attendu par le médecin ou le chirurgien.

DIFFICULTÉS PROVENANT DE L'ECHANTILLON D'URINE -

Il peut arriver, en dépit des précautions prises, qu'on n'obtienne pas de précipitation. On a signalé le manque de précipitation avec les urines fortement pigmentées ou conténant de l'albumine.

Pour réduire ces difficultés, les précautions suivantes sont indiquées par Sherlock [46] :

1) Décolorer les urines pigmentées par ébullition de quelques minutes en présence de Norit ou de poudre de charbon végétal. Filtrer (Weichselbaum et Probstein) ;

2) Éliminer l'albumine par ébullition, après acidification légère. Filtrer ;

3) Si l'acidification par l'acide minéral et l'agitation en frottant la paroi du verre ne suffisent pas à provoquer la précipitation, amorcer la cristallisation en ajoutant à l'urine un cristal ou deux d'acide hippurique ;

4) Prolonger le repos en laissant une nuit ou 24 heures en glacière. Notons, d'ailleurs, que si le dosage ne peut être effectué au moment de l'épreuve, le specimen peut être conservé en glacière, même plusieurs jours, sans que soit modifiée la précision de l'épreuve.

Parfois, en dépit de ces précautions, la précipitation ne se produit pas. La quantité de substance excrétée peut être trop faible. On a suggéré aussi que quelque substance interférente - colloïde protecteur - pouvait exister dans l'urine.

INFLUENCE DE LA FONCTION RÉNALE -

Une fonction rénale altérée est le facteur qui peut troubler le plus sérieusement l'excrétion de l'acide hippurique.

Schwei et Quick [48] estiment que le pouvoir d'excrétion des reins, concernant l'acide hippurique, est deux fois et demi le pouvoir de synthèse du foie. Par conséquent, une lésion sévère des reins pourra seule invalider le test, comme épreuve de la fonction hépatique, par suite de rétention rénale de l'acide hippurique.

Cependant, Quick et les divers auteurs qui ont étudié son épreuve comme index de la fonction hépatique, estiment que la fonction rénale doit être vérifiée parallélement.

Quick a suggéré la détermination de l'azote non protéique du sang. Kohlstaedt et Helmer [23], Boyce [14], Moser et ses collègues [29], Sheila Sherlock [46], recommandent qu'une épreuve de Van Slyke (Blood urea clearance test) soit faite en même temps que l'épreuve intraveineuse d'acide hippurique.

EXCRÉTION SUPÉRIEURE A LA NORMALE -

On a signalé que certains individus excrétaient une quantité d'acide hippurique supérieure à la quantité considérée normale [2].

Cette excrétion élevée est interprétée différemment. Rosenberg et Soskin [45] y voient une indication d'hyper-irritabilité du foie et le signe d'une lésion hépatique à son début. Moser, Rosenak et Hasterlik [29] l'expliquent soit par une particularité individuelle. soit par une excrétion de plus grandes quantités d'acide hippurique endogène. Hepler et Gurley [19] estiment qu'il y a quelque corrélation entre le poids du corps et l'excrétion, et que le taux normal d'élimination n'a pas de limite supérieure.

L'opinion généralement partagée est qu'une excrétion supérieure à la normale n'a pas de signification diagnostique.

CHAPITRE III.

MODIFICATIONS APPORTÉES A LA TECHNIQUE DE QUICK

Technique par précipitation, la technique de dosage de l'acide hippurique ne fournira de résultat correct que si la précipitation est aussi complète que possible. Or, l'acide hippurique est suffisamment soluble pour qu'une proportion notable reste en solution dans l'urine, malgré l'acidification et l'agitation.

La méthode de dosage devra donc réaliser les deux points suivants :

1) Réduire la proportion d'acide non précipité, et qui est seulement estimée par calcul.

2) Provoquer et parfaire la cristallisation de l'acide effectivement dosé.

Deux mesures, qu'il est bon d'associer, permettent de réduire la proportion d'acide hippurique qui échappe à la précipitation :

1) La concentration de l'urine par évaporation ; mesure prise et conseillée par Quick.

2) L'abaissement du taux de solubilité de l'acide hippurique par saturation de l'urine au moyen d'un sel n'entrant pas en réaction.

C'est sur ce dernier point, et sur le mode de lavage du précipité, que portent les modifications apportées à la technique originale de Quick.

Quant à la précipitation, elle est réalisée de façon satisfaisante en agitant vigoureusement l'urine acidifiée et en laissant le précipité se déposer suffisamment longtemps.

TECHNIQUE DE WEICHSELBAUM ET PROBSTEIN.

Dans sa technique originale, Quick admet que la solubilité de l'acide hippurique est de 0 gr. 33 pour 100^{cc} d'urine, à la température de la chambre.

Ayant étudié la technique de Quick, Weichselbaum et Probstein [51], obtinrent des résultats qui leur permirent d'objecter que le taux de solubilité n'était pas constant et qu'il pouvait varier de 0 gr. 44 à 0 gr. 62 pour 100^{cc}. Dans le cas, par exemple, d'une urine ne contenant que 0 gr. 50 d'acide hippurique, on peut donc n'obtenir aucune cristallisation.

Pour éliminer cette cause d'erreur possible, les auteurs saturent l'urine par le NaCl.

A la température ordinaire de la chambre (22-26°) 100^{cc} d'urine, dans lesquels 30 gr. de NaCl ont été dissous, ne conservent plus en solution que 0 gr. 110 à 0 gr. 137 d'acide hippurique, le chiffre moyen de 0 gr. 123 pouvant être pris comme correction.

Les détails du dosage sont les mêmes que dans la technique de Quick, mais l'urine est saturée de NaCl avant l'acidification.

Le formule à appliquer pour le calcul d'un dosage volumétrique est la suivante :

$$\left(\frac{179 \times n}{5000 \times A} \times V\right) + \left(\frac{0.12}{100} \times V\right) = Q$$

TECHNIQUE MODIFIÉE DE QUICK.

Ayant observé que l'exactitude du dosage était nettement augmentée par la suggestion de Weichselbaum et Probstein, Quick étudia dans ce sens l'emploi de différents sels. Il modifia [41], comme nous l'avons vu, sa technique originale, en saturant l'urine de sulfate d'ammonium, estimant que 0 gr. 10 seulement d'acide hippurique reste en solution dans 100^{cc} d'urine contenant 50 gr. de ce sel.

TECHNIQUE DE KRAUS ET DULKINS.

S'inspirant de la technique de Weichselbaum et Probstein, la méthode de Kraus et Dulkins vérifie la précipitation et le lavage du précipité. Elle s'exécute de la façon suivante [24].

L'échantillon, s'il est supérieur à 150cc, est acidulé par l'acide acétique jusqu'à réaction acide au tournesol, puis concentré par évaporation.

Ajouter à l'urine concentrée, par dissolution à chaud, du NaCl dans la proportion de 30 gr. pour 100cc. Laisser refroidir.

Procéder à la précipitation. Pour ce faire, tandis qu'on agite l'urine en frottant la paroi du verre, ajouter goutte à goutte de l'acide sulfurique à 50 %, jusqu' à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Habituellement, 2 à 5cc de SO^4H^2 50 % sont suffisants pour un échantillon de 150cc.

Abandonner le précipité au repos pendant 15 minutes et le recueillir par filtration. Vérifier sur le filtrat qu'une nouvelle addition de SO^4H^2 50 % ne provoque plus aucune précipitation, par conséquent que la précipitation est complète.

Rincer le verre et laver à plusieurs reprises le précipité, avec une solution NaCl 30 %, exempte de sulfates, jusqu'à ce que les liquides de lavage ne donnent plus la réaction des sulfates.

Le lavage terminé, reprendre le précipité et le dissoudre à chaud dans 75 à 100cc d'eau distillée.

Titrer la solution chaude par NaOH N/5 en présence de phénolphtaléine.

D'après les auteurs, la méthode donne des résultats précis avec les échantillons ne contenant que 0 gr. 300 d'acide hippurique pour 150cc d'urine.

MÉTHODE DE SHERLOCK.

Basée sur les techniques précédentes, la méthode de Sherlock [46] tient compte, dans les calculs, de la perte de précipité que doit entraîner le lavage effectué avec un volume déterminé de solution de NaCl.

Si le volume de l'échantillon est élevé, le concentrer par évaporation au bain-marie, à moins de 200cc.

Saturer à chaud par le NaCl, dans la proportion de 30 gr. pour 100cc. Filtrer.

Acidifier le filtrat par SO^4H^2 50 %, jusqu' à réaction acide au rouge congo. Ajouter un excès de 1cc d'acide.

Hâter la précipitation, en "grattant" la paroi du verre avec un agitateur et, si nécessaire, en ajoutant un cristal d'acide hippurique.

Laisser la précipitation se faire, en abandonnant une nuit en glacière.

Recueillir les cristaux d'acide hippurique par filtration et les laver avec 20cc de solution de NaCl à 30 %.

Dissoudre à chaud le précipité dans de l'eau distillée et titrer par NaOH N/5 en présence de phénolphtaléine.

Dans le calcul, on tient compte des 0gr.10 d'acide hippurique restant en solution dans 100cc d'urine saturée par NaCl, et de la quantité du précipité dissout par les 20cc de la solution saline de lavage.

L'acide hippurique excrété, exprimé ici en benzoate de soude, est obtenu par la formule :

$$(n^{cc}\ \text{NaOH N/5} \times 0.072) + \frac{0.10\ (\text{vol. d'urine} + 20)}{100}$$

ÉTUDE COMPARATIVE DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES.

Les différentes techniques de dosage de l'acide hippurique par précipitation, peuvent être schématisées ainsi :

1) *Technique originale de Quick :*
acidification par l'acide chlorhydrique concentré.

2) *Technique de Weichselbaum et Probstein :*
saturation préalable par NaCl et acidification par HCl concentré.

3) *Technique de Quick modifiée par lui même :*
saturation par le sulfate d'ammonium et acidification par HCl concentré.

4) *Technique de Krauss et Dulkins :*
saturation par NaCl et acidification par SO^4H^2 à 50 %.

Nous avons étudié ces diverses techniques, les comparant entre elles. Pour ce faire, partageant en deux parties égales un même échantillon d'urine, nous avons dosé l'acide hippurique dans l'une et l'autre parties, en utilisant deux méthodes différentes. Nous avons ainsi comparé :

1) *Les techniques pondérale et volumétrique de Quick* (Tableau I).

2) *La technique volumétrique de Quick et la technique de Weichselbaum et Probstein.* (Tableau II).

3) *La technique pondérale de Quick et la technique de Weischselbaum et Probstein* (Tableau III).

4) *La technique volumétrique de Quick et sa technique modifiée.* (Tableau IV).

5) *La technique modifiée de Quick et la technique de Weichselbaum et Probstein* (Tableau V).

6) *La technique de Weichselbaum et la technique de Kraus et Dulkins* (Tableau VI).

Les résultats que nous avons obtenus, ont été consignés dans les tableaux qui suivent. Pour chaque échantillon d'urine, et pour chaque technique, nous exprimons l'acide hippurique en :

— *acide précipité,*
— *acide non précipité,*
— *acide excrété total :*

ces trois valeurs étant rapportées, par le calcul, au volume primitif total de l'échantillon d'urine.

TABLEAU I.

a) Technique pondérale de Quick sans saturation.

b) Technique volumétrique de Quick sans saturation.

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPURIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPURIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Normal	125	—	0.44	0.41	0.85	0.35	0.41	0.76
2	Grossesse	60	—	0.38	0.19	0.57	0.27	0.19	0.46
3	Diabète	78	—	0.51	0.25	0.77	0.49	0.25	0.75
4	»	80	—	0.63	0.26	0.89	0.51	0.26	0 77
5	Normal	58	—	0.63	0.19	0.82	0 61	0.19	0.80
6	»	156	—	0.49	0.51	1.00	0.39	0.51	0.90
7	»	80	—	1.06	0.26	1.32	0.91	0.26	1.17
8	»	140	80	0.98	0.26	1.24	0.90	0.26	1.16
9	»	80	—	0.84	0.26	1.10	0.73	0.26	0.99
10	»	50	—	0.64	0.16	0.80	0.50	0.16	0.66
11	Colibacillose ...	140	110	0.52	0.36	0.88	0.42	0.36	0.78
12	Normal	100	—	1.00	0.33	1.33	0.88	0.33	1.21
13	»	125	100	1.14	0.33	1.47	0.97	0.33	1.30
14	»	140	100	0.86	0.33	1.19	0.67	0.33	1.00
15	»	80	—	0.87	0.26	1.13	0.73	0.26	0.99

ETUDE DU TABLEAU I.

Si l'on considère les résultats exprimés en acide hippurique excrété total, l'examen du Tableau I montre que, sur 15 dosages effectués par pesée, 11 donnent un chiffre supérieur de 12 %, en moyenne, au chiffre fourni par le dosage volumétrique correspondant.

Pour l'un et l'autre modes de dosage, la proportion d'acide non précipité est la même, puisqu' on opère sur deux volumes égaux et qu'on calcule cette proportion d'après le même taux de solubilité de 0 gr. 33 pour 100 d'urine. L'écart entre les deux valeurs d'acide hippurique total provient donc du chiffre d'acide précipité, plus élevé dans le cas du dosage par pesée. Nous pensons devoir attribuer cette différence à un lavage insuffisant du point de vue dosage pondéral, la solubilité relative du précipité obligeant à exécuter le lavage de façon modérée.

La proportion d'acide non précipité est notable. Elle peut même - cas 1 et 6, par exemple - être supérieure à la quantité d'acide précipité, ce qui diminue d'autant la précision du dosage.

TABLEAU II.

a) **Technique volumétrique de Quick sans saturation.**

b) **Technique Weichselbaum-Probstein avec saturation.**

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPURIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPURIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Para-A	60	—	0.89	0.19	1.08	1.15	0.06	1.21
2	Ictère	50	—	0 55	0.16	0.71	0.82	0.05	0.87
3	»	76	—	0.62	0.25	0.87	0.93	0.07	1.00
4	»	70	—	0.44	0.23	0.67	0.71	0.07	0 78
5	»	42	—	0.83	0.13	0.96	1.07	0.04	1.11
6	Eberth.....	112	90	1.03	0.29	1.32	1.30	0.09	1.39
7	Normal	210	90	0.83	0.29	1.12	1.07	0.09	1.16
8	Intoxication CCl^4, albumine	200	90	0.03	0.29	0.32	0.27	0.09	0.36
9	Eberth.....	70	—	0.49	0.23	0.72	0.63	0.07	0.70
10	Normal	180	90	1.15	0.29	1.44	1.41	0.09	1.50
11	Normal	270	130	0.97	0.42	1.39	1.36	0.13	1.49
12	Hydrocholecyste (lithiase).	70	—	0.84	0.23	1.07	1.02	0.07	1.09
13	Normal	120	—	0.76	0.39	1.15	1.17	0.12	1.29
14	Intoxication CCl^4, albumine	170	80	0.07	0.26	0.33	0.41	0.08	0.49
15	f. récurrente....	105	60	0.90	0.19	1.09	1.28	0.06	1.34

ÉTUDE DU TABLEAU II.

Sur 15 dosages exécutés avec saturation préalable de l'urine par le NaCl, 14 fournissent un chiffre d'acide hippurique total supérieur au chiffre donné par la technique sans saturation. Parmi ces résultats, 7 sont supérieurs de 13 % en moyenne, et 1 (cas 14) est plus élevé de 32 %.

Si l'on considère le chiffre d'acide non précipité, l'avantage de la technique avec saturation apparait incontestable, la proportion d'acide non précipité étant beaucoup plus faible que lorsqu'on emploie l'autre technique. Prenons, par exemple, les cas extrêmes :

— CAS 2 : Nous avons 0gr.16 d'acide non précipité et 0gr.55 d'acide précipité (sans saturation) contre 0gr.05 et 0gr.82 (avec saturation).

— CAS 11 : 0gr.42 d'acide non précipité et 0gr.97 d'acide précipité, contre 0gr.13 et 1gr.36.

L'examen du Tableau II fait ressortir, de plus, la nécessité de concentrer l'échantillon lorsque le volume dépasse 100cc.

Dans les cas 8, la précipitation - faible d'ailleurs - n'a été obtenue que par addition de quelques aiguilles d'acide hippurique, l'acidification seule, et une première agitation n'ayant entraîné aucune cristallisation.

TABLEAU III.

a) **Technique pondérale de Quick sans saturation.**

b) **Technique Weichselbaum-Probstein avec saturation.**

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPURIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPURIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Diabète	188	66	0.56	0.21	0.77	0.86	0.06	0.92
2	Ictère	58	—	0.37	0.19	0.56	0.54	0.05	0.59
3	Hypertension ...	250	84	0.67	0.27	0.94	0.96	0.08	1.04
4	Ulcère atone (jambe).	110	—	0.70	0.36	1.06	1.00	0.11	1.11
5	Normal	106	—	1.08	0.34	1.42	1.33	0.10	1.43
6	Ictère	90	—	0	0.29	0	0.55	0.09	0.64
7	f. récurrente....	260	96	0	0.31	0	0.77	0.09	0.86
8	f. récurrente....	275	80	1.35	0.26	1.61	1.58	0.08	1.66
9	Ulcère duodénum	170	84	1.13	0.27	1.40	1.41	0.08	1.49
10	ADÉNOPATHIE MÉSENTÉRIQUE	120	—	0.86	0.39	1.25	1.20	0.12	1.32
11	f. récurrente....	80	—	1.04	0.26	1.30	1.19	0.08	1.27
12	f. récurrente....	75	—	1.16	0.24	1.40	1.35	0.07	1.42
13	f. récurrente....	46	—	0.72	0.15	0.87	0.87	0.04	0.91
14	f. récurrente....	60	—	0.76	0.19	0.95	0.99	0.06	1.05
15	f. récurrente....	40	—	0.56	0.13	0.69	0.68	0.04	0.72
16	f. récurrente....	100	—	1.07	0.33	1.40	1.33	0.10	1.43

ÉTUDE DU TABLEAU III.

De manière générale, le dosage volumétrique avec saturation fournit un chiffre d'acide hippurique total légèrement supérieur au chiffre obtenu par le dosage pondéral (sans saturation).

Cependant, l'écart est moins grand entre les résultats des deux présentes techniques qu'entre les résultats des techniques étudiées précédemment (Tableau II). Rappelons que le dosage pondéral nous a donné des résultats plus élevés que le dosage volumétrique sans saturation (Tableau I), ce qui explique peut-être l'écart moindre que nous notons ici.

Tous les résultats confirment l'avantage que présente la saturation. Les cas 6 et 7 font particulièrement ressortir cet avantage : la technique sans saturation - malgré l'amorçage par addition de quelques cristaux d'acide hippurique - n'a entraîné aucune précipitation, tandis que la technique avec saturation a obtenu respectivement 0 gr. 55 et 0 gr. 77 d'acide précipité.

TABLEAU IV.

a) Technique volumétrique de Quick sans saturation.

b) Technique volumétrique de Quick avec saturation.

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPURIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPURIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Migraines	60	—	0.65	0.19	0.84	0.88	0.06	0.94
2	Eberth	66	—	0.50	0.21	0.71	0.83	0.06	0.89
3	Eberth	140	—	0.44	0.46	0.90	1.00	0.14	1.14
4	Eberth	116	—	0.77	0.38	1.15	1.18	0.11	1.29
5	Anémie pernicieuse...	80	—	0.61	0.26	0.87	0.98	0.08	1.06
6	f. récurrente....	70	—	0.60	0.23	0.83	0.91	0.07	0.98
7	f. récurrente....	70	—	0.81	0.23	1.04	1.05	0.07	1.12
8	Normal	50	—	0.77	0.16	0.93	1.10	0.05	1.15
9	Colibacillose	115	40	0.65	0.13	0.78	1.03	0.04	1.07
10	Normal	94	—	1.10	0.31	1.41	1.39	0.09	1.48
11	Normal	160	104	1.10	0.34	1.44	1.38	0.10	1.48
12	Normal	70	—	1.27	0.23	1.50	1.51	0.07	1.58
13	Ictère	70	—	0.38	0.23	0.61	0.65	0.07	0.72
14	Normal	52	—	0.92	0.17	1.09	1.12	0.05	1.17
15	Calcul vésical ...	102	—	0.37	0.33	0.70	0.81	0.10	0.91

ÉTUDE DU TABLEAU IV.

Si nous considérons les chiffres d'acide total obtenus, la technique volumétrique avec saturation par le sulfate d'ammonium fournit des résultats supérieurs à ceux de la technique sans saturation.

Sur 15 dosages, 6 résultats sont supérieurs de 20 % et 4 le sont de 12 % en moyenne.

La technique de Quick avec saturation, présente les mêmes avantages que la méthode de Weichselbaum et Probstein, l'abaissement de la proportion d'acide non précipité étant du même ordre.

TABLEAU V.

a) Technique volumétrique Quick (saturation sulf. NH^4)

b) Technique volumétrique Weichselbaum et Probstein (saturation NaCl).

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPURIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPURIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Eberth	250	104	0.64	0.10	0.74	0.67	0.10	0.77
2	Normal	280	60	1.09	0.06	1.15	1.10	0.06	1.16
3	f. récurrente....	240	70	1.12	0.07	1.19	1.21	0.07	1.28
4	Eberth	90	—	1.39	0.09	1.48	1.11	0.09	1.20
5	f. récurrente....	300	90	1.10	0.09	1.19	1.08	0.09	1.17
6	Normal	310	70	1.36	0.07	1.43	1.33	0.07	1.40
7	Normal	70	—	1.32	0.07	1.39	1.29	0.07	1.36
8	f. récurrente....	70	—	1.20	0.07	1.27	1.23	0.07	1.30
9	Obésité (type ovarien)	62	—	1.05	0.06	1.11	1.01	0.06	1.07
10	Diabète.....	100	—	0.60	0.10	0.70	0.57	0.10	0.67
11	Normal	70	—	1.44	0.07	1.51	1.41	0.07	1.48
12	f. récurrente....	60	—	0.75	0.06	0.81	0.75	0.06	0.81
13	f. récurrente....	74	—	0.98	0.07	1.05	0.93	0.07	1.00
14	Infection urinaire....	30	—	0.33	0.03	0.36	0.34	0.03	0.37
15	Néphrite chronique...	240	100	0.76	0.10	0.86	0.76	0.10	0.86
16	Lithiase biliaire	320	120	1.26	0.12	1.38	1.12	0.12	1.24
17	Normal	70	—	1.36	0.07	1.43	1.26	0.07	1.33
18	Para-typhoïde-A	50	—	0.60	0.05	0.65	0.54	0.05	0.59
19	Diabète	50	—	0.77	0.05	0.82	0.70	0.05	0.75

ÉTUDE DU TABLEAU V.

Les deux techniques avec saturation, - l'une par le sulfate d'ammonium, l'autre par le chlorure de sodium - donnent des résultats identiques.

Sur 38 résultats obtenus : 4 sont égaux, 22 diffèrent de moins de 0gr.05 et huit de moins de 0.10.

Les résultats des cas 4 et 16, seuls, présentent un écart notable. La technique de Quick donne des chiffres supérieurs (de 0gr.28 et de 0gr.14) à ceux fournis par la technique de Weichselbaum et Probstein. A ce sujet, signalons les remarques suivantes, faites au cours des dosages :

Lorsque l'urine a été saturée par le sulfate d'ammonium, le virage des réactifs colorés n'est pas satisfaisant. Le virage du papier au rouge Congo (acidification par acide chlorhydrique) est difficilement perceptible. Le virage de la phénolphtaléine (dosage par la soude) est peu net et le terme peut être aisément dépassé. Il est indispensable, pour que le virage de la phénolphtaléine soit aussi net que possible, de laver suffisamment le précipité, en procédant à quatre lavages au moins, chacun de 10^{cc} de solution saline à 30 $^0/_0$.

TABLEAU VI.

a) **Technique de Weichselbaum et Probstein.**

b) **Technique de Kraus et Dulkins.**

Cas.	DIAGNOSTIC	Volume Urine		TECHNIQUE *a)* ACIDE HIPPORIQUE			TECHNIQUE *b)* ACIDE HIPPORIQUE		
		TOTAL	Concentré	Précipité	Non précipité	TOTAL	Précipité	Non précipité	TOTAL
1	Eberth	90	—	0.85	0 09	0.94	0.90	0.09	0.99
2	Para-A.....	80	—	0 90	0.08	0.98	0.90	0.08	0.98
3	f. récurrente....	80	—	0.79	0.08	0.87	0.80	0.08	0.88
4	f. récurrente....	140	64	1.56	0.06	1.62	1.53	0.06	1.59
5	f. récurrente....	270	60	1.32	0.06	1.38	1.32	0.06	1.38
6	Normal	225	60	1.14	0.06	1.20	1.07	0.06	1.13
7	Normal	220	100	1.21	0.10	1.31	1.26	0.10	1.36
8	f. récurrente....	82	—	0.39	0.08	0.47	0.45	0.08	0.53
9	f. récurrente....	32	—	0.18	0.03	0.21	0.19	0.03	0.22
10	Normal	100	—	1.57	0.10	1.67	1.57	0.10	1.67

ÉTUDE DU TABLEAU VI.

Les deux techniques étudiées comportent la saturation par le NaCl ; elles ne diffèrent que par l'acide minéral employé : HCl concentré et SO^4H^2 50 %. Les résultats obtenus sont comparables.

La pratique nous a montré qu'il fallait, de façon à peu près constante, 1^{cc} d'HCl concentré ou 0^{cc}7 de SO^4H^2 à 50 %, pour acidifier 50^{cc} d'urine.

CHAPITRE IV.

CHOIX D'UNE TECHNIQUE

L'étude comparative des diverses techniques de dosage de l'acide hippurique par précipitation, montre que sont de valeur égale les techniques qui comportent la saturation préalable de l'urine.

La concentration de l'urine n'abaisse pas de façon suffisante la proportion d'acide qui échappe à la précipitation, comme il nous a été donné de le constater (voir Tableau III). La saturation est donc indispensable, mais elle est un obstacle au dosage par pesée. Ce mode de dosage, en effet, exigerait un lavage du précipité particulièrement poussé afin, d'éliminer le sel qui a servi à la saturation. Il n'est évidemment pas question d'employer ici la solution de NaCl à 30 % et, pour être suffisant du point de vue pondéral, le lavage pourrait entraîner une perte du précipité par solubilité.

C'est pourquoi nous avons adopté le mode de dosage volumétrique avec saturation. Le lavage est, ici encore, un temps délicat, puisqu'il faut éliminer l'acide minéral qui imprègne le précipité, sans risquer de perte par excès de lavage ; mais il est cependant plus facilement réalisable que dans le dosage pondéral. Notons que ce point est pris particulièrement en considération dans la technique de Kraus et Dulkins qui, précipitant l'acide hippurique par SO^4H^2 à 50 %, lave le précipité par la solution saline à 30 % jusqu'à ce que les liquides de lavage ne donnent plus la réaction des sulfates.

Pratiquant couramment, l'Épreuve de Quick depuis 1944 nous avons, utilisant la technique de Weichselbaum et Probstein, étudié la question du lavage, vérifiant l'élimination de l'excès d'acide de précipitation.

Pour ce faire, nous lavions le précipité, soit à l'eau froide ou glacée, soit à la solution de chlorure de sodium, par affusions de 5cc. Chaque liquide de lavage était essayé par addition d' 1 goutte de Réactif de Töpfer (solution de diméthylamidoazobenzol à 0gr. 50 % dans l'alcool à 90°), jusqu' à ce que la teinte rose orangé du virage n'indiquât plus que de faibles traces d'acide. Dans la grande majorité des cas, huit affusions - au moins - de liquide de lavage étaient nécessaires.

Depuis ces essais, nous procédons au dosage de l'acide hippurique selon le mode suivant, qui tient compte de la quantité de NaOH N/5 nécessaire à neutraliser l'acide chlorhydrique en excès, ce qui permet un lavage modéré du précipité.

TECHNIQUE DE DOSAGE.

1° Précipitation.

a) Concentration de tout échantillon de volume supérieur à 100cc. Le volume de 50 à 60cc nous semble particulièrement favorable.

b) Saturation par le sulfate d'ammonium ou par le chlorure de sodium, dans la proportion indiquée.

Lorsque la température du laboratoire est élevée (30 - 35°), nous laissons séjourner l'échantillon saturé 30 minutes en glacière, avant de procéder à la précipitation.

c) Précipitation, par addition de HCl concentré, goutte à goutte et sans cesser d'agiter fortement l'urine, jusqu'à ce que vire au bleu le papier au rouge Congo.

Agitation de l'urine pendant trois minutes, en frottant la paroi du verre avec l'agitateur, pour amorcer et parfaire la cristalisation.

d) Repos pendant 1 heure : soit à la température normale du laboratoire, soit en glacière si la température est trop élevée.

2° Séparation et Lavage du Précipité.

Le précipité est recueilli par filtration, en employant un filtre sans pli et un entonnoir de grandeur suffisante, pour que la totalité du liquide et du précipité puisse être versée en une fois. Lorsque tout le liquide s'est écoulé, rincer le verre avec 10^{cc} de la solution de NaCl à 30 $^0/_0$ et s'en servir pour laver une première fois le précipité. Laver deux fois encore le précipité. Soit trois lavages de 10^{cc} de solution saline. Dans le cas de saturation par le sulfate d'ammonium, il est préférable de procéder à quatre lavages de 10^{cc}.

3° Dosage.

Percer le filtre et entraîner le précipité par un jet de pissette, en utilisant environ 60 à 70^{cc} d'eau distillée.

a) Neutralisation de l'HCl en excès.

Ajouter II gouttes de Réactif de Töpfer : la teinte rouge indique la présence d'acide chlorhydrique. Neutraliser cet acide par addition de NaOH N/5, avec précaution, jusqu'à virage au rose orangé du Réactif de Töpfer. Noter n^{cc} de NaOH N/5.

b) Dosage proprement dit.

Ajouter alors III gouttes de solution de phénolphtaléine et doser l'acide hippurique. Au fur et à mesure de l'addition de la NaOH N/5, la teinte passe successivement du rose orangé à l'orangé, puis au jaune. Lorsqu'on atteint le terme du dosage le liquide, limpide et de couleur jaune citron, vire au rose par addition d'I ou II gouttes de soude. Noter n' ^{cc}.

Calculer le taux d'acide hippurique en utilisant n' ^{cc} - n ^{cc} de NaOH N/5.

NOTE : Lorsque l'urine a été saturée par le sulfate d'ammonium, nous prenons comme terme du dosage la teinte rose orangé qui succède immédiatement à la teinte jaune citron. Dans ce cas particulier, en effet, la teinte classique de virage de la phénolphtaléine nous paraît dépasser le terme de la réaction.

COURBES D'EXCRETION DE L'ACIDE HIPPURIQUE

Dans cet exposé, nous nous bornerons à commenter sommairement des graphiques qui s'expriment d'eux-mêmes. Ces graphiques ont été recueillis dans le service de M. le Professeur R. GODEL, Médecin-Chef de l'Hôpital de la Compagnie du Canal de Suez, pendant l'évolution de divers états infectieux (typhoïde et para-typhoïde A, hépatite infectieuse, cholécystite, pyonéphrose), carentiels (pellagre) ou physiologiques (grossesse).

L'examen des courbes d'élimination de l'acide hippurique, établies au cours de typhoïdes et de para-typhoïdes A, montre que les divers épisodes d'un processus infectieux atteignent les fonctions hépatiques dans une mesure constamment variable. Tantôt, les grandes oscillations qui précèdent la défervescence d'un typhique, impriment à la courbe une chute profonde et plus ou moins durable ; tantôt au contraire, une amélioration des fonctions hépatiques se dessine dès que la température commence à fléchir. Il n'est pas rare, aussi, de voir le taux d'acide hippurique éliminé s'accroître durant les premiers jours de la convalescence, et décliner ensuite de façon brusque.

On conçoit combien diverses peuvent être les courbes d'élimination de l'acide hippurique. On sait, en effet, l'importance que revêt la localisation des bacilles typhiques et paratyphiques A dans la vésicule biliaire, et le retentissement que peut avoir sur les fonctions hépatiques, aux divers moments de la maladie ou de la convalescence, un retour offensif de l'agent causal.

En ce qui concerne les hépatites infectieuses, il est difficile de formuler des règles fixes. Cependant, il nous a semblé, en pratique, que la courbe d'élimination de l'acide hippurique apportait une utile contribution à l'étude évolutive de la maladie. Tel malade traversera toute la phase aigüe sans aucun fléchissement de sa fonction de synthèse de l'acide hippurique ; puis, à l'improviste, présentera une excrétion très faible durant les jours qui font suite à la chute de la température. Tel autre

malade, au contraire, montrera une courbe d'élimination s'élevant progressivement, dès qu'il aura atteint la stabilité thermique dans l'apyrexie. On a montré, en effet, que le virus responsable de l'hépatite infectieuse, demeure fixé dans la glande hépatique. Il s'y manifeste par des retours de virulence, pendant des semaines, parfois des mois, peut-être des années, ainsi qu'en témoignent la clinique et les divers tests d'insuffisance hépatique.

Dans les cas de cholécystite et de pyonéphrose que nous avons suivis, la courbe exprime que la présence d'un foyer d'infection suffit parfois à maintenir bas le taux d'acide hippurique. Seule, l'intervention chirurgicale parvient à ramener ce taux à la normale.

Des recherches récentes, appuyées par des prélèvements biopsiques (Gillman T. and Gillman J. ; Arch. Intern. Medic. 76, 63, August 1945) démontrent qu'au cours de la pellagre, les cellules hépatiques peuvent subir une dégénérescence graisseuse. Ce processus est susceptible de regresser en raison du pouvoir de régénération considérable et rapide que possède le foie. On peut voir, sous l'influence du traitement approprié, s'élever graduellement la courbe d'élimination de l'acide hippurique.

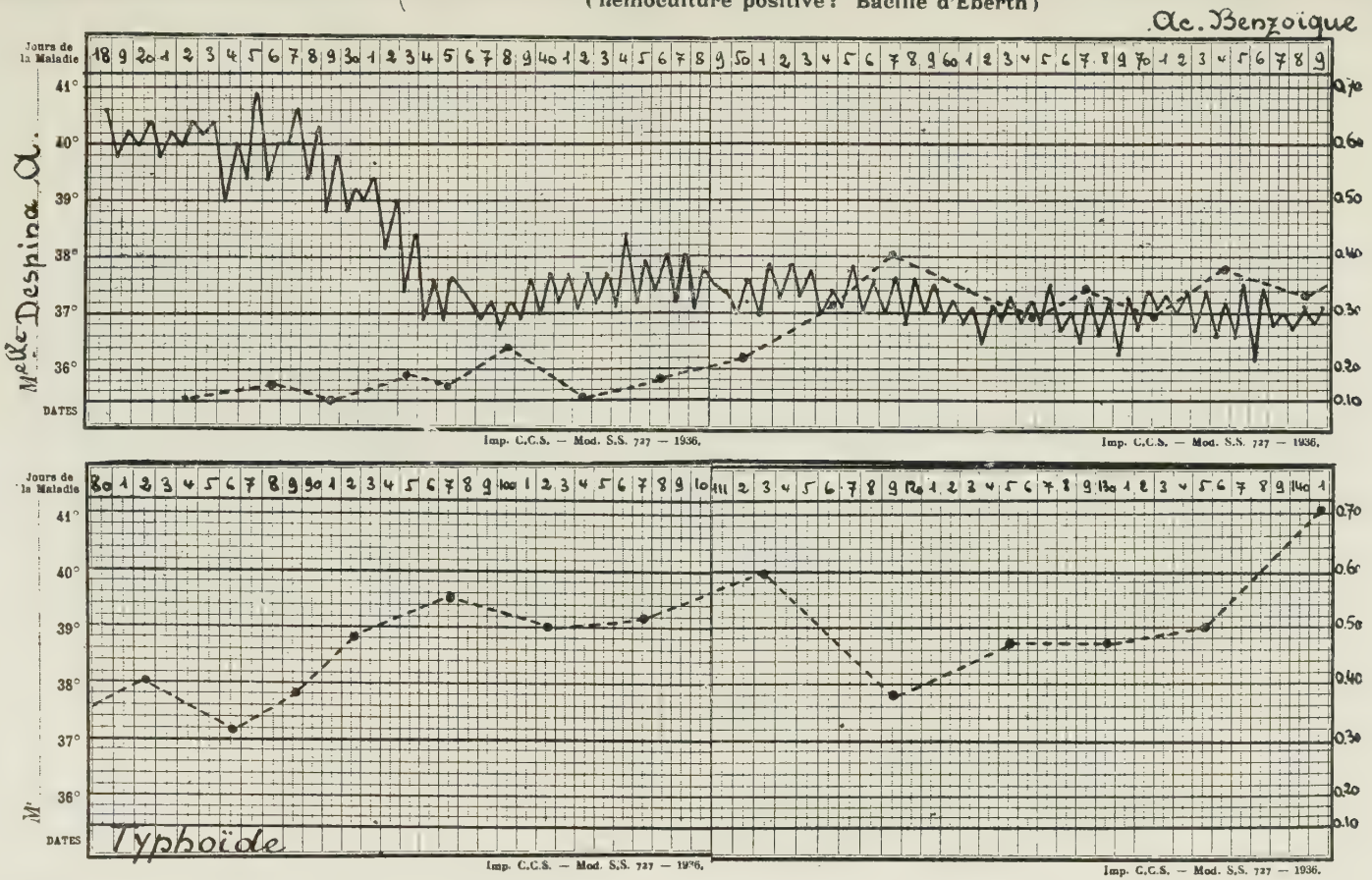
Dans la grossesse [20, 29] nous l'avons vu, la production de l'acide hippurique s'abaisse jusqu'au moment de l'accouchement. Elle revient en général à la normale après la délivrance. C'est ce que traduisent les courbes que nous avons pû établir. Cette élimination très faible, s'explique peut-être par les besoins accrûs de l'organisme en acides aminés - dont le glycocolle - qu'exigent la synthèse des protéines et la construction du foetus.

En résumé, il nous semble que l'examen des courbes d'élimination de l'acide hippurique apporte une utile contribution à l'étude des divers états susceptibles d'influencer les processus de synthèse et de conjugaison qui s'opèrent dans le foie. Exploration, sommaire peut-être, des diverses fonctions hépatiques, cette étude n'apparaît pas moins être un excellent fil conducteur.

Observations

Mlle DESPINA A. | Diagnostic : Fièvre typhoïde (hémoculture positive : Bacille d'Eberth)

OBSERVATION N° 1.



ÉPREUVE D'ACIDE HIPPURIQUE.

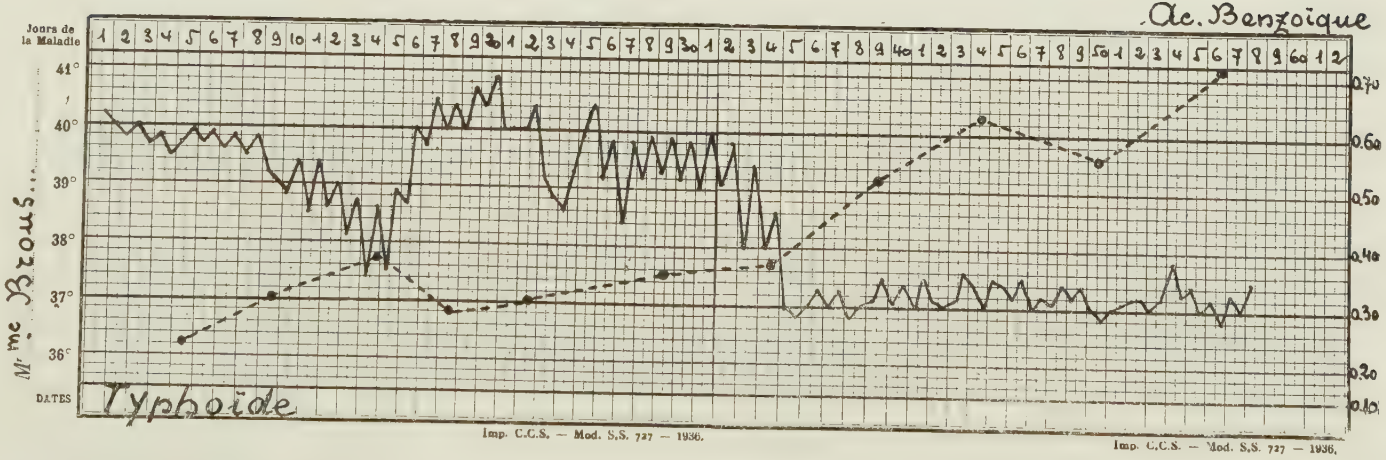
L'excretion de l'acide hippurique, d'abord très faible, augmente progressivement quelques jours après la défervescence.
Quatre mois environ après le début de la maladie - hospitalisation le 18ème jour de la maladie - le taux d'élimination est voisin de la normale (0 gr. 60). Il atteint la normale, tout en subissant des fluctuations, le 5ème mois de la maladie.

OBSERVATION N° 2.

Madame BROUSS...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

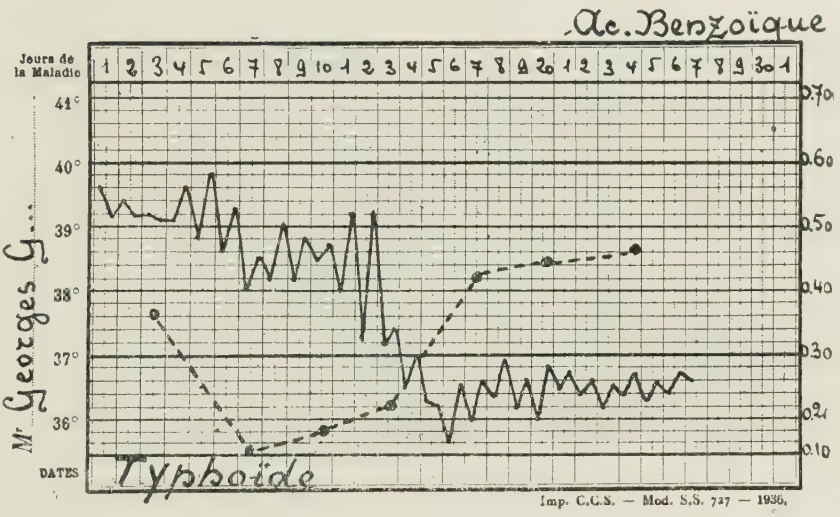
Le taux d'élimination de l'acide hippurique, faible durant toute la période fébrile, s'élève à la fin de la recrudescence. Il atteint la normale, après quelques fluctuations, durant la convalescence.

Observation N° 3.

Monsieur GEORGES G...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

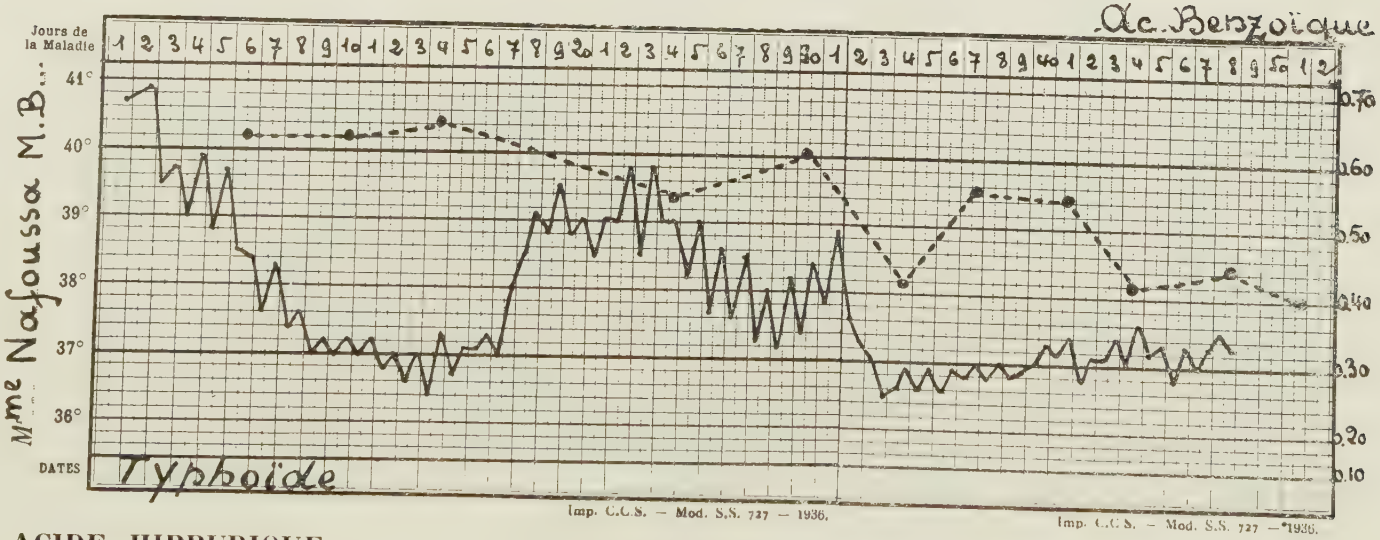
Le taux d'excrétion, extrêmement faible, s'élève lentement durant la phase d'oscillations thermiques et se relève assez brusquement vers la fin de la déffervescence.

Madame NAFOUSSA M.B...

OBSERVATION N° 4.

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

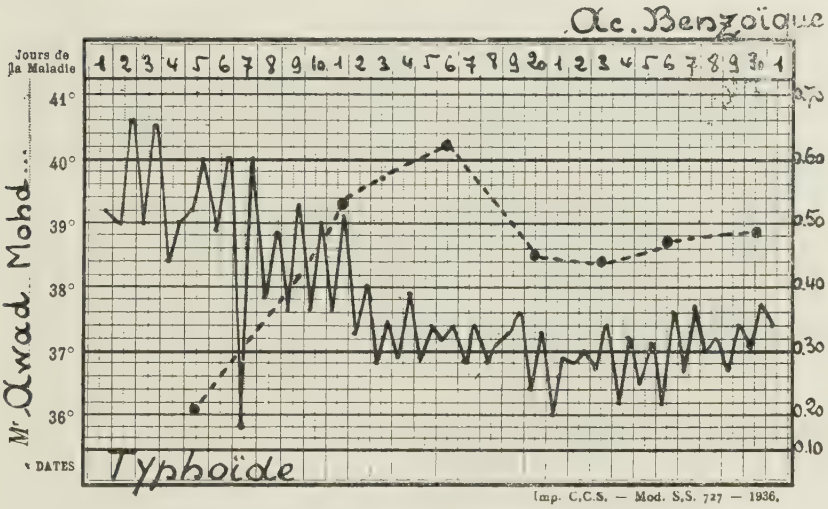
Durant la période d'apyrexie qui suit la déffervescence, le taux d'élimination de l'acide hippurique est proche de la normale. Une baisse importante se manifeste durant une rechute. Puis l'excrétion subit une succession d'oscillations qui aboutissent, au dixième jour de la convalescence, a un taux faible.

Observation N° 5.

Enfant AWAD MOHD...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

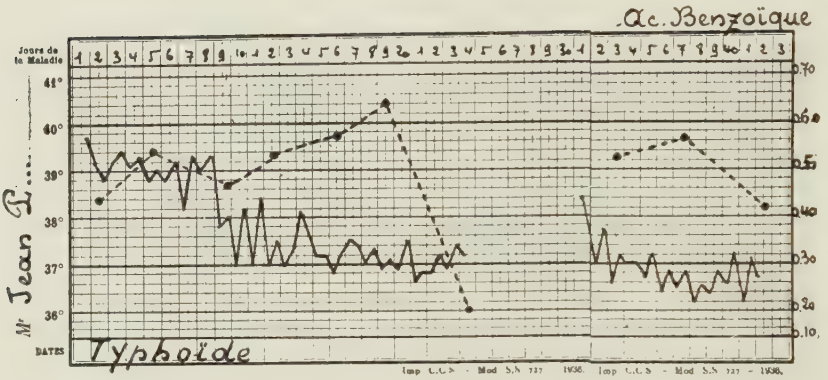
Ascension franche du taux d'élimination durant le stade amphibole, de sorte que, aux premiers jours d'apyrexie complète il atteint un chiffre proche de la normale. Il ne s'y maintient cependant pas, et nous assistons à une baisse très marquée qui ne semble se relever qu'avec une extrême lenteur.

Observation N° 6.

Monsieur JEAN P...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

Le malade fait à l'hôpital un premier séjour de 24 jours. Il doit être hospitalisé de nouveau, une semaine plus tard, pour une dizaine de jours.

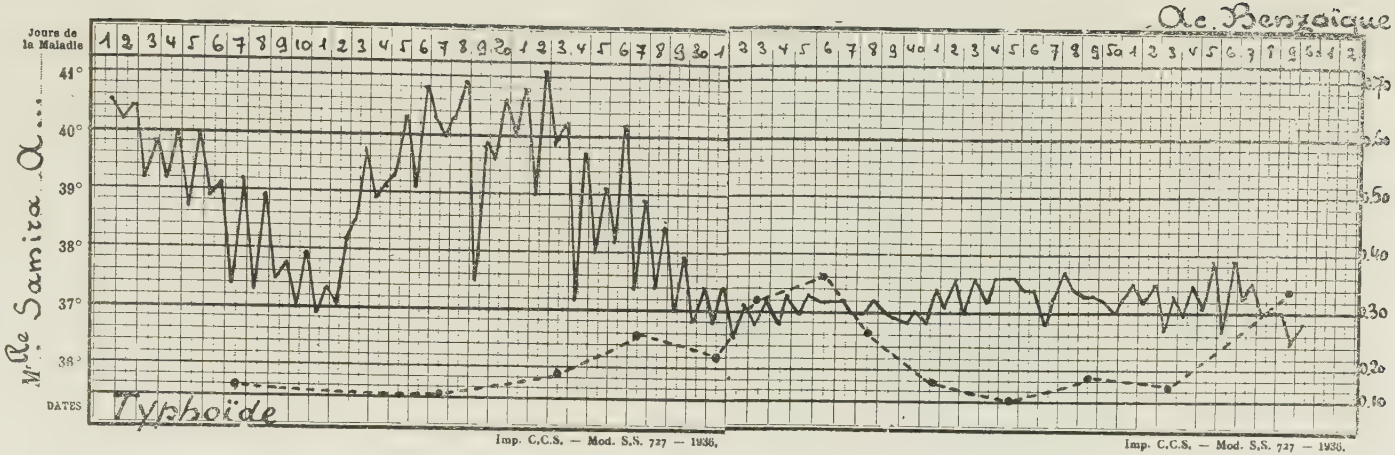
Peu après la chute de la température, la courbe d'élimination s'élève et progresse pendant six jours. Le taux tombe à pic durant la convalescence, coupée d'ailleurs par un nouvel accès fébrile.

OBSERVATION N° 7.

Mademoiselle SAMIRA A.B...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

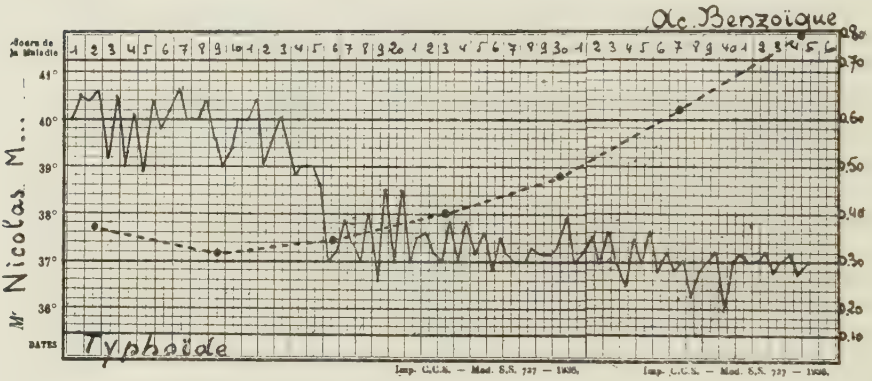
Le taux d'acide hippurique éliminé reste constamment très bas. Il amorce toutefois un mouvement de relèvement pendant les deux ou trois premiers jours de la convalescence, pour retomber aussitôt.

Observation N° 8.

Monsieur NICOLAS M...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

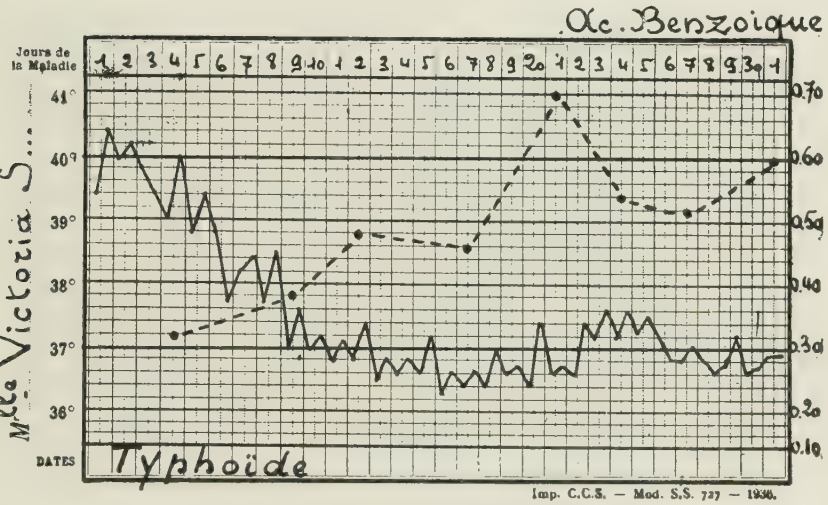
Le taux d'excrétion de l'acide hippurique demeure faible durant les dix premiers jours qui suivent la défervescence. Il atteint progressivement la normale quinze jours environ après la chute de la température.

Observation N° 9.

Mademoiselle VICTORIA S...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive ; Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

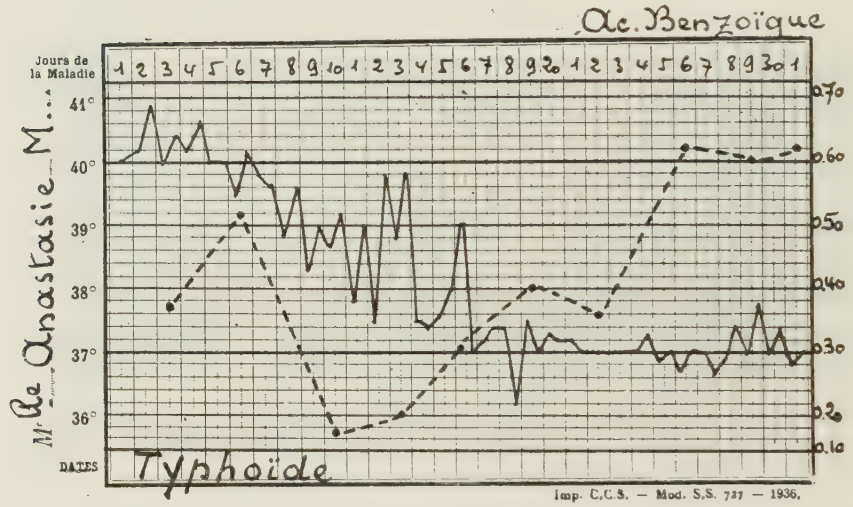
Le relèvement de la courbe d'excrétion de l'acide hippurique s'amorce franchement le 4me jour qui suit la chute de la température. L'élimination atteint la normale trois jours plus tard. Elle fléchit pendant quelques jours, puis à nouveau s'élève.

Observation N° 10.

Mademoiselle ANASTASIE M...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille d'Eberth)



ACIDE HIPPURIQUE.

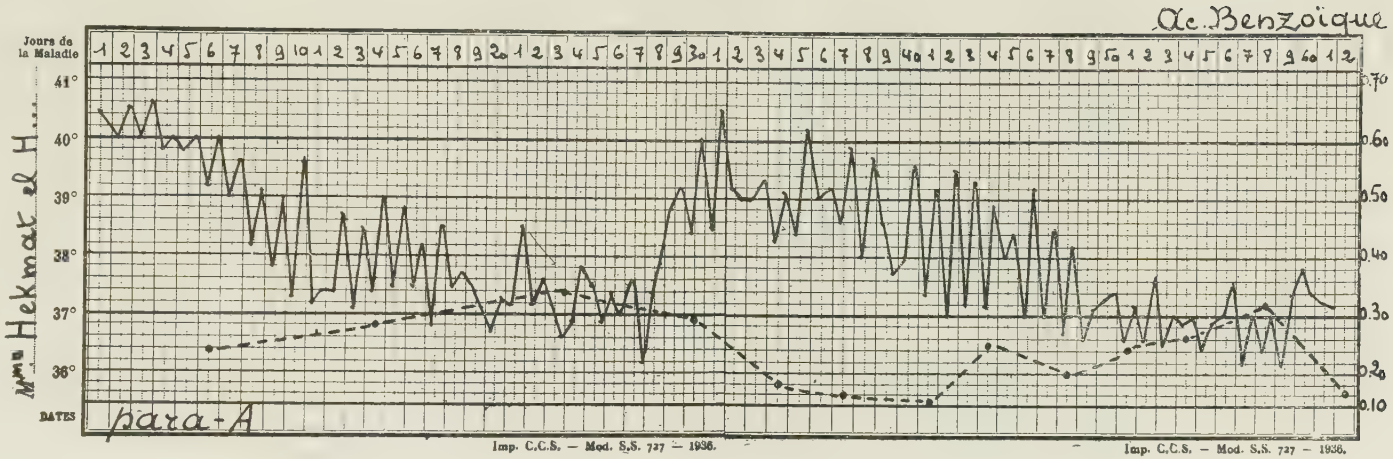
Chute très profonde de la courbe d'élimination durant le stade amphibole. Redressement d'abord lent ; puis, après quatre jours d'apyrexie, élévation rapide.

OBSERVATION N° 11.

Madame HEKMAT EL M...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille para - A).



ACIDE HIPPURIQUE.

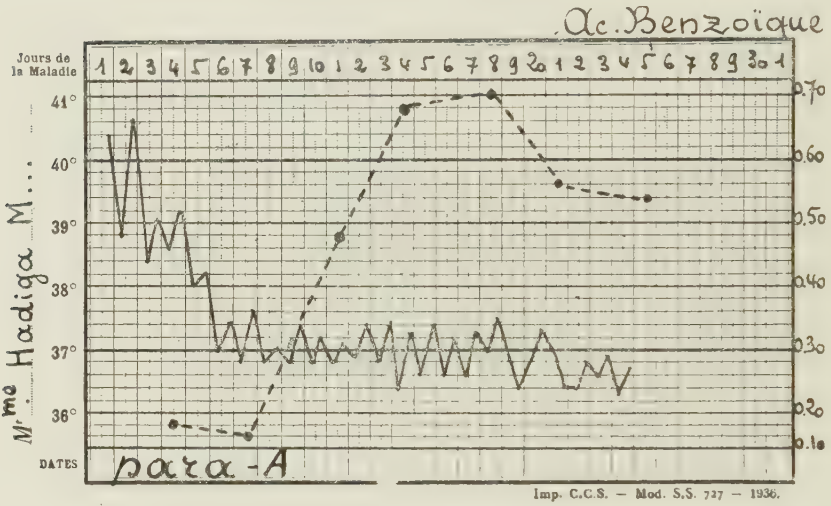
Malade hospitalisée au début de la défervescence. Le taux d'élimination de l'acide hippurique reste constamment très bas, devenant presque nul pendant la rechute.

Observation N° 12.

Madame HADIGA M...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille para - A



ACIDE HIPPURIQUE.

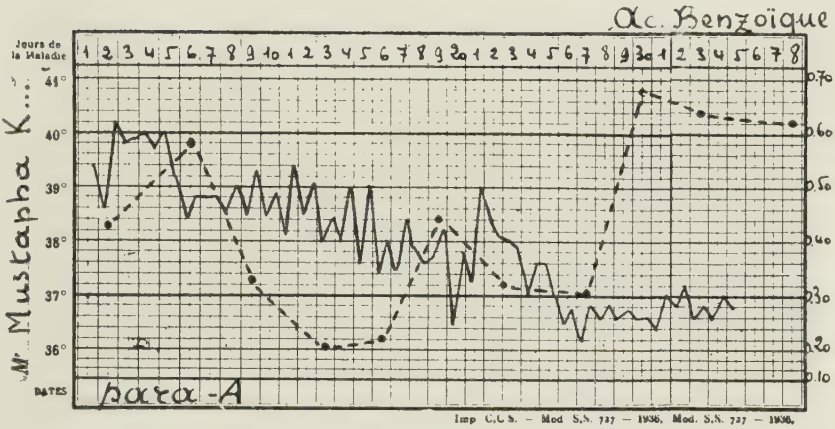
Le taux d'acide hippurique, extrêmement bas durant la période de lysis, s'élève en flèche aussitôt que s'amorce l'apyrexie. Léger fléchissement de la courbe d'élimination, une semaine plus tard.

Observation N° 13.

Monsieur MOUSTAPHA K...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille para - A)



ACIDE HIPPURIQUE.

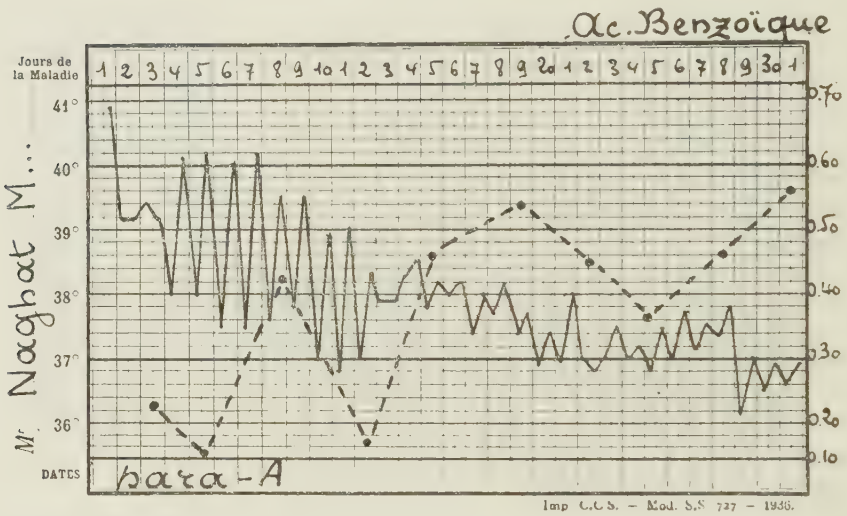
Durant la descente très lente de la température, la courbe subit des oscillations autour d'une moyenne très basse. Elle remonte brusquement à la normale, et s'y maintient, aussitôt qu'est atteinte l'apyrexie.

Observation N° 14.

Enfant NAGHAT M...

Diagnostic : Fièvre typhoïde

(hémoculture positive : Bacille para - A)



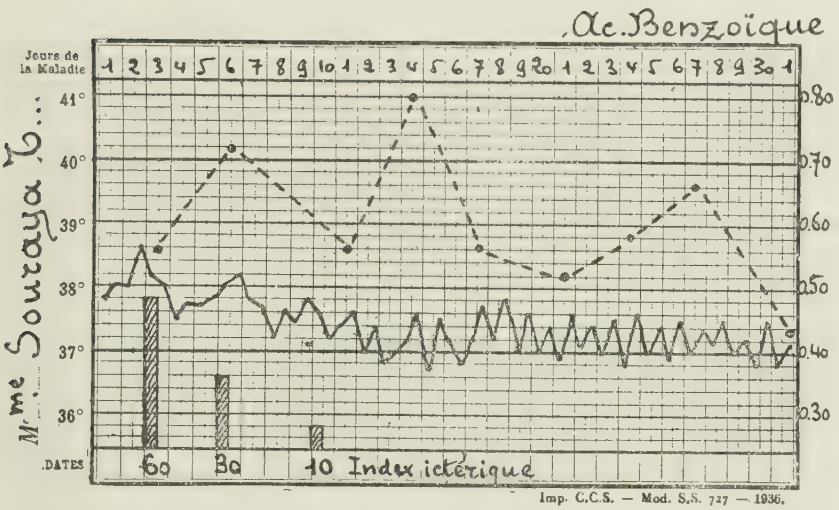
ACIDE HIPPURIQUE.

Variations de grande ampleur autour d'une moyenne basse, pendant la longue phase de la défervescence. Le malade atteint un chiffre d'élimination de l'acide hippurique s'approchant de la normale, trois jours après la chute complète de la température.

Observation N° 15.

Madame SOURAYA T...

Diagnostic : Hépatite infectieuse épidémique.



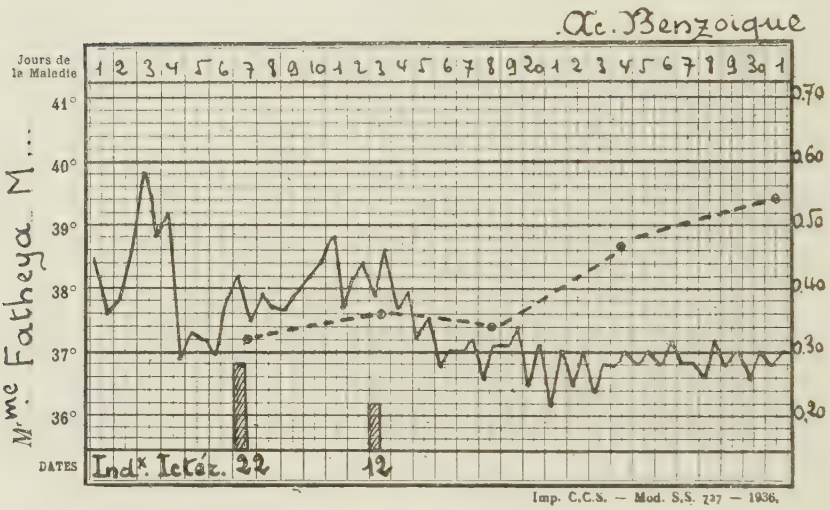
ACIDE HIPPURIQUE.

En dépit d'une atteinte relativement sévère d'hépatite infectieuse et d'un chiffre élevé d'index ictérique, la synthèse de l'acide hippurique ne semble pas très affectée durant la maladie. Cependant des oscillations de la courbe se dessinent pendant la défervescence. Chez cette malade, un état subfébrile se maintient durant une longue période. Une chute tardive de la courbe d'élimination témoigne de la persistance de l'infection en dépit de la disparition de l'ictère et du retour à la normale de l'index ictèrique.

Observation N° 16.

Madame FATHEYA M.S...

Diagnostic : Hépatite infectieuse épidémique



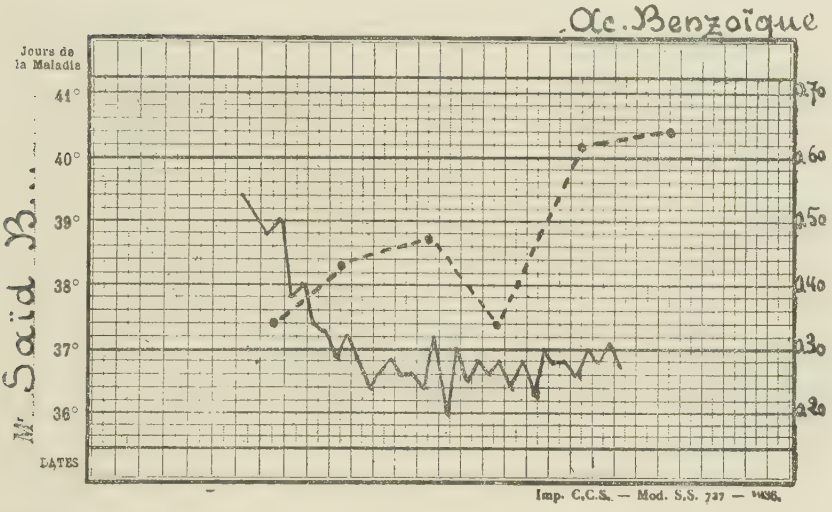
ACIDE HIPPURIQUE.

Durant l'évolution clinique active de la maladie, le taux d'acide hippurique reste bas. La courbe d'élimination s'élève progressivement, dès que la malade a atteint la stabilité thermique dans l'apyrexie.

OBSERVATION N° 17.

SAID BASSALAH M...

Diagnostic : Hépatite infectieuse épidémique.



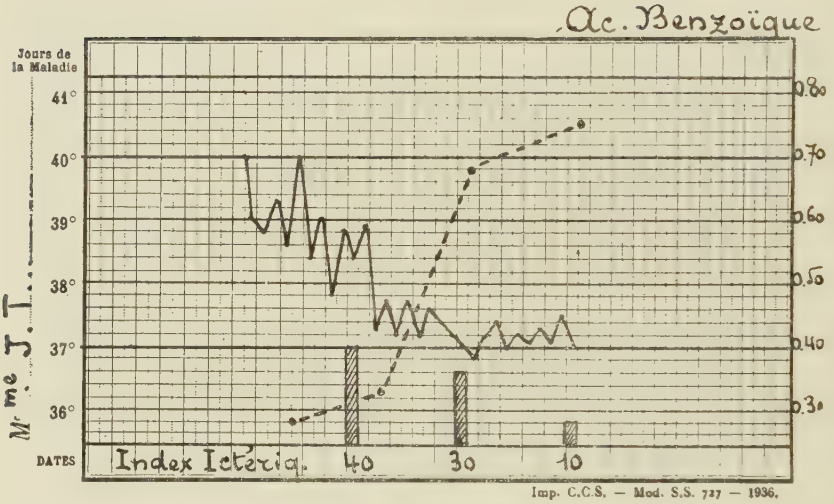
ACIDE HIPPURIQUE.

Fluctuations de la courbe d'élimination de l'acide hippurique durant les huit premiers jours de la convalescence. Puis ascension rapide.

Observation N° 18.

Madame J. T...

Diagnostic : Ictère infectieux.

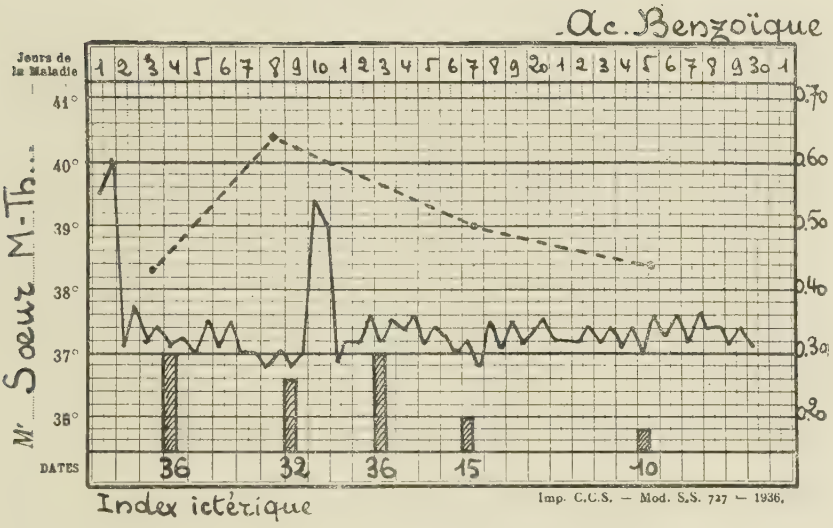


ACIDE HIPPURIQUE.

Chez cette malade atteinte d'hépatite infectieuse, mais de constitution robuste et d'état général excellent, le retour de la température à la normale et la chute de l'index ictérique sont accompagnés d'une élévation en flèche de la courbe d'élimination.

Observation N° 19.

Sœur M-Th...



ACIDE HIPPURIQUE.

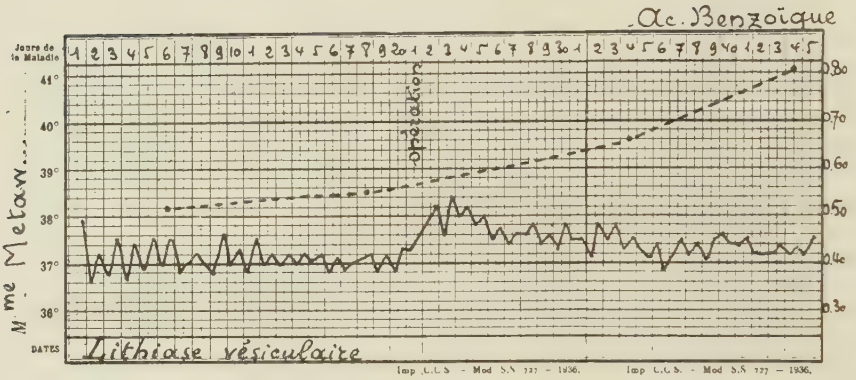
Cette malade présente une poussée d'hépatite secondaire à une lithiase de la vésicule biliaire.

Le taux d'élimination de l'acide hippurique, faible au début, s'élève en trois jours pour retomber sous l'influence de poussées récidiventes de fièvre et d'ictère.

OBSERVATION N° 20.

Madame METAW...

Diagnostic : Lithiase vésiculaire

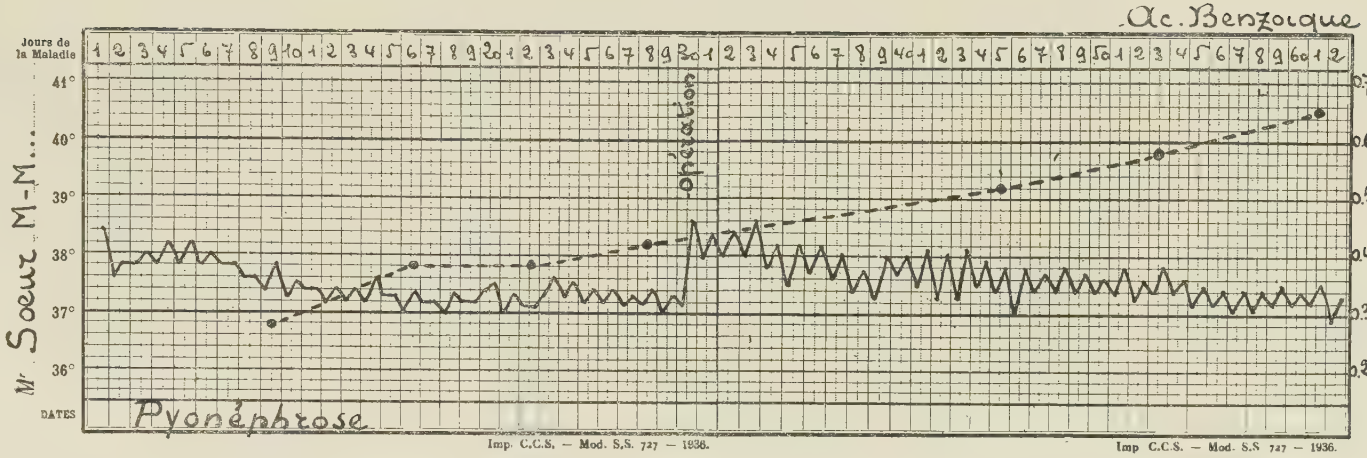


ACIDE HIPPURIQUE.

Chez cette malade atteinte de lithiase vésiculaire avec retentissement fonctionnel et organique - ainsi que le chirurgien a pû s'en rendre compte à l'intervention - le taux d'acide hippurique ne s'élève pas en dépit du traitement méthodiquement poursuivi. La courbe d'élimination monte cependant après l'opération et dépasse le taux minimum de la normale, témoignant ainsi des avantages recueillis de l'intervention chirurgicale.

Sœur MARIE M...

Diagnostic : Pyonéphrose.



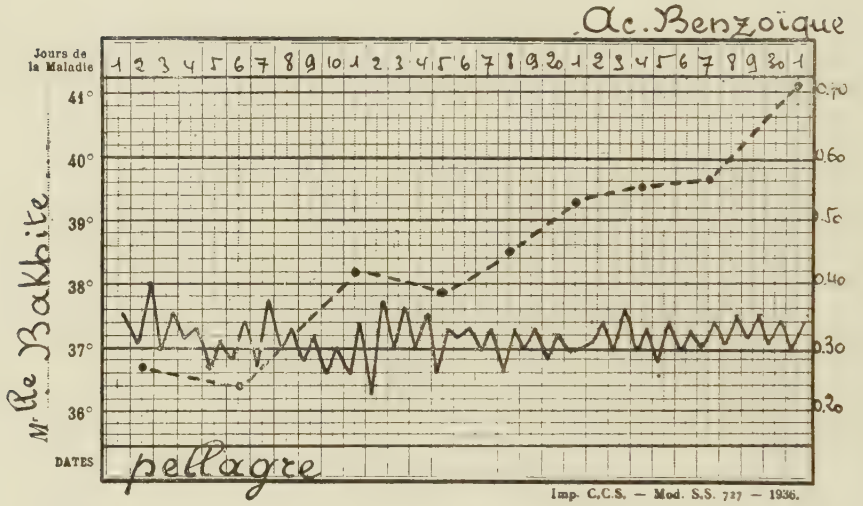
ACIDE HIPPURIQUE.

Durant la période pré-opératoire, taux extrêmement bas de l'acide hippurique, en dépit d'un coefficient de Van Slyke normal (V. Slyke moyen = 74,5). Après ablation de l'organe incriminé, le taux d'élimination s'élève.

Observation N° 22.

Mademoiselle BAKHITE M. S...

Diagnostic : Pellagre



ACIDE HIPPURIQUE.

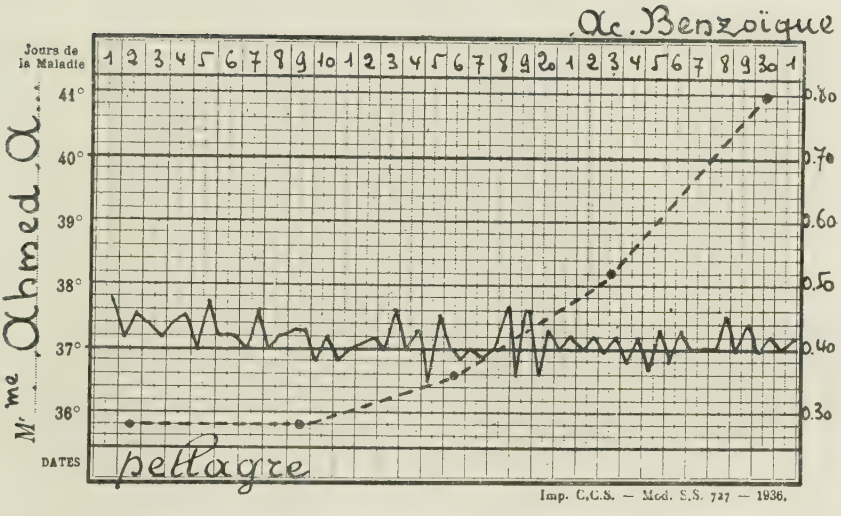
Au cours d'une pellagre manifeste le taux d'acide hippurique, extrêmement bas au début, s'élève progressivement à mesure que la thérapeutique transforme la situation de façon visible.

Des travaux récents et des biopsies du foie ont montré combien profonde peut être l'atteinte des fonctions hépatiques au cours de cet état morbide.

Observation N° 23.

Madame AHMED A...

Diagnostic : Pellagre.



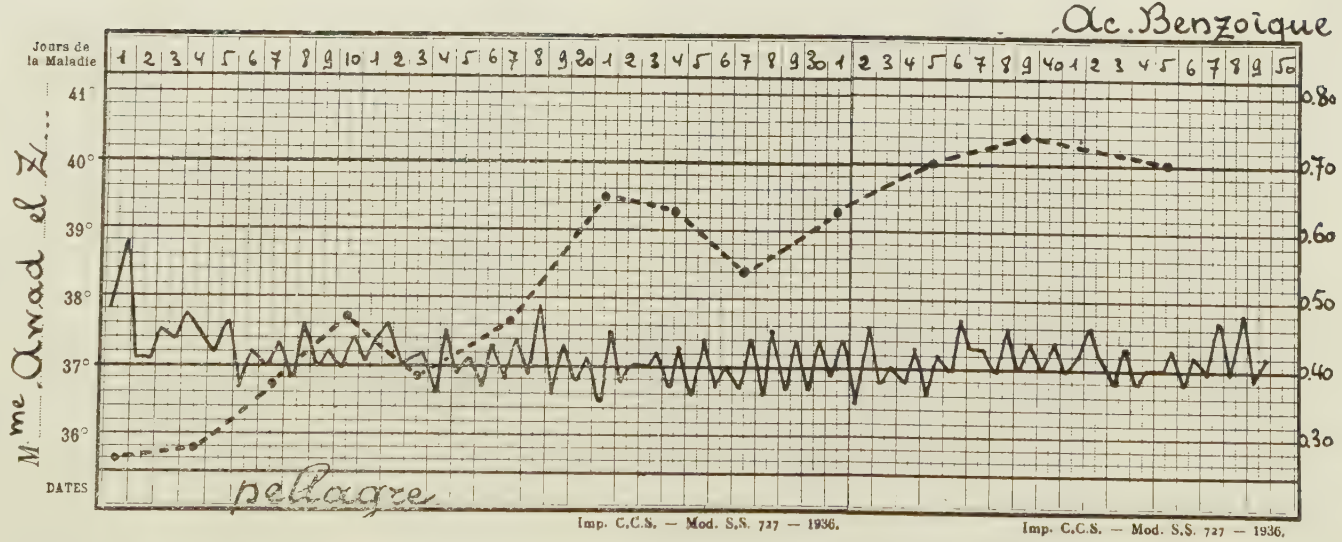
ACIDE HIPPURIQUE.

Ascension rapide de la courbe d'élimination de l'acide hippurique tandis que, sous l'action du traitement et du régime, disparaissent les troubles gastro-intestinaux et les lésions cutanées.

OBSERVATION N° 24.

Madame AWAD AHMED EL Z...

Diagnostic : Pellagre.

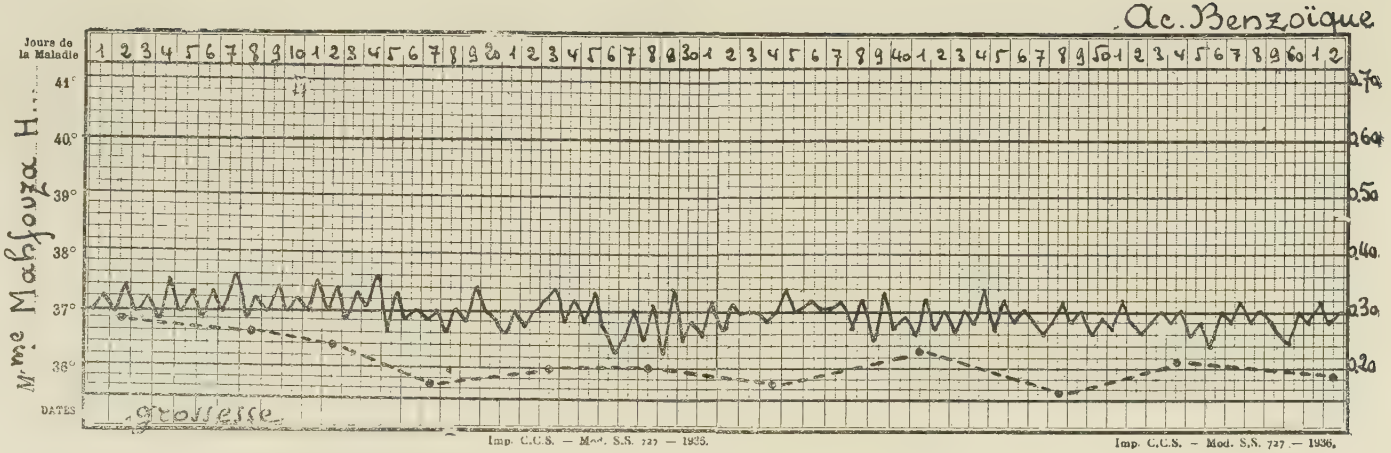


ACIDE HIPPURIQUE.

Les mêmes observations peuvent être faites chez cette malade atteinte de pellagre : le taux d'élimination de l'acide hippurique s'élève progressivement. Redevenu normal, il se maintient après guérison.

Madame MAHFOUZA H...

Grossesse : 5me et 6me mois.



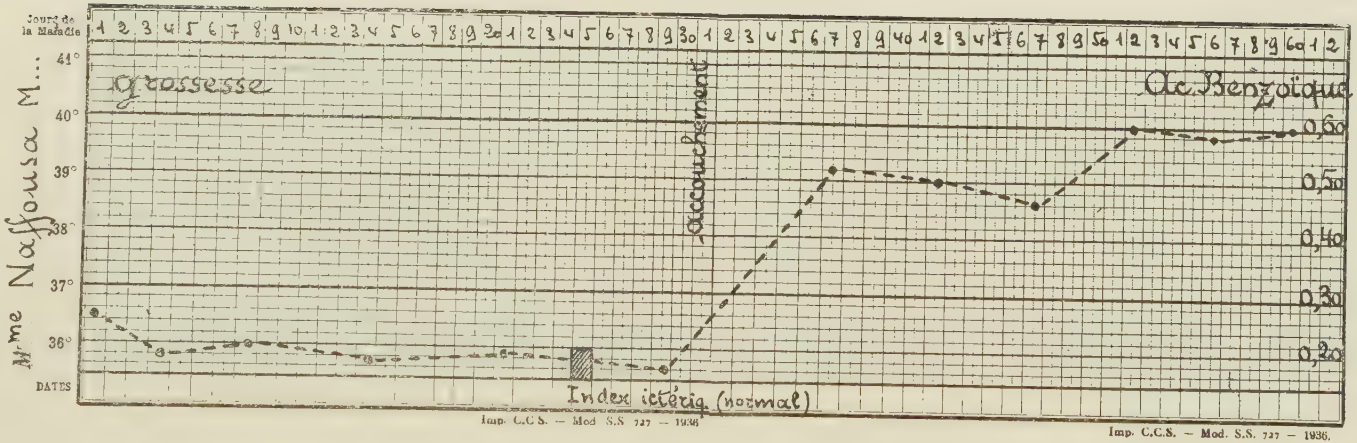
ACIDE HIPPURIQUE.

Courbe d'élimination de l'acide hippurique établie au cours du 5me et du 6me mois de la grossesse : le taux se maintient extrêmement bas.

OBSERVATION N° 26.

Madame NAFOUSSA M...

Grossesse



ACIDE HIPPURIQUE.

Extrêmement bas durant le mois qui précède l'accouchement, le taux d'élimination se relève après la délivrance. En quelques jours il atteint 0 gr. 50 et, une semaine plus tard, 0 gr. 60.

ADDENDUM

ELIMINATION DE L'ALBUMINE.

Nous communiquons, dans ce paragraphe, quelques essais portant sur l'élimination, préalable au dosage de l'acide hippurique, de l'albumine urinaire.

L'albumine est dosée par néphélémétrie dans l'échantillon d'urine recueilli immédiatement après l'injection de benzoate, et qui n'intéresse pas l'épreuve.

L'échantillon dans lequel doit être dosé l'acide hippurique est divisé en trois parts de volumes égaux

1) La première est additionnée 5 % de NaCl. Après dissolution, le pH est amené aux environs de 4,5 à 5,0 par l'acide acétique au $^1/_{10\,\text{ème}}$, en présence de rouge de méthyle (teinte vieux rose). Ebullition. Filtration. Le filtrat, limpide, est ramené au volume primitif par lavage à l'eau distillée du précipité resté sur le filtre. Addition de NaCl, pour parfaire à 30 % la saturation de l'urine. Précipitation de l'acide hippurique par HCl conc. et agitation.

2) La 2me partie, après légère acidification par l'acide acétique au $1\,^1/_{10\,\text{ème}}$, est portée à l'ébullition puis filtrée. Le filtrat, limpide, est complété au volume primitif comme précédemment, et saturé par 30 % de NaCl. L'acide hippurique est précipité par HCl concentré et agitation.

3) La troisième part, sans élimination préalable de l'albumine, est, selon la technique de Quick, saturée par le sulfate de NH^4 (50 pour 100), acidifiée par HCl concentré, puis agitée.

La saturation par le sulfate NH^4 provoque un trouble de l'urine d'autant plus dense que la quantité d'albumine est plus grande. Le liquide, parfois épais, mousse abondamment lors

de l'agitation. Le précipité recueilli n'est pas cristallin mais gélatineux ; il adhère au filtre, mais se dissout facilement dans l'eau distillée.

Les 3 précipités obtenus sont dosés par la soude.

Nous donnons (Tableau VII) les résultats que nous avons obtenus. Ils montrent que l'élimination préalable de l'albumine par coagulation entraîne une perte de l'acide hippurique. De manière générale, cette perte est d'autant plus grande que le taux d'albumine urinaire est plus élevé, et elle est plus importante par la coagulation en milieu salin.

La saturation par le sulfate de NH^4 qui réalise la précipitation de l'albumine, nous semble préférable.

TABLEAU VII.

Elimination de l'albumine, préalablement au dosage de l'acide hippurique.

Essai	Taux d'Albumine ‰	Dosage de l'acide hippurique après élimination de l'albumine		
		Caogulation à chaud en milieu salin légèrement acide	Coagulation à chaud après légère acidification	Précipitation par sulfate NH^4
1	traces	0.29	0.29	0.31
2	»	0.70	0.74	0.78
3	»	1.17	1.02	1.45
4	»	0.91	1.00	1.17
5	»	0.65	0.65	0.68
6	»	0.77	0.76	0.85
7	0.40	0.58	0.66	0.72
8	0.50	néant	0.18	0.18
9	0.60	0.68	0.76	0.86
10	0.70	0.73	0.77	0.84
11	0.90	0.51	0.53	0.67
12	1.00	0.54	0.80	0.82
13	1.50	0.68	0.86	0.86
14	1.80	néant	0.26	0.30
15	1.80	0.09	0.21	0.39
16	2.00	néant	0.22	0.26
17	2.50	néant	0.65	0.77
18	4.00	néant	0.14	0.19
19	4.00	néant	0.26	0.32

Nous nous permettons de signaler les résultats de 5 essais qui nous ont surpris.

Cinq urines, obtenues par l'épreuve d'acide hippurique, ont été rendues artificiellement albumineuses (1gr., 2gr., 2gr.50, 3gr. et 4 gr. $^0/_{00}$) par addition de sérum sanguin dont nous connaisons le taux de matières protéiques totales.

Chaque urine a été divisée en trois parts : dans la première, coagulation de l'albumine, par ébullition, en milieu salin légèrement acide ; dans la deuxième, coagulation par ébullition, après légère acidification ; dans la troisième, précipitation par le sulfate de NH^4 .

La coagulation de l'albumine - albumine artificiellement ajoutée à l'urine - n'entraîne pas une perte d'acide hippurique aussi importante que celle constatée dans les essais précédents.

Taux d'Albumine $^0/_{00}$ (albumine du sérum sanguin)	Dosage de l'acide hippurique après élimination de l'albumine		
	Coagulation à chaud en milieu salin	Coagulation à chaud	Précipitation par le sulfate NH^4
1.00	0.92	1.12	0.99
2.00	0.93	1.04	1.29
2.50	0.93	1.02	1.26
3.00	0.78	0.80	0.82
4.00	1.24	1.37	1.37

CONCLUSION

Avant d'être proposée par Quick comme méthode clinique d'exploration du foie, l'épreuve d'acide hippurique fut utilisée pour contrôler la fonction rénale.

Le lieu de synthèse de l'acide hippurique dans l'organisme fut, en effet, longtemps controversé. A la suite des recherches pratiquées sur le chien - dont le rein seul réalise la conjugaison du glycocolle avec l'acide benzoïque - la synthèse rénale de l'acide hippurique fut et demeura admise. Des études poursuivies plus tard, notamment chez le lapin et chez l'homme, démontrèrent que la cellule hépatique était le principal lieu de synthèse et que, dans le rein, la formation d'acide hippurique n'était que secondaire.

Nous nous sommes proposés d'exposer l'épreuve de Quick et d'étudier la technique de dosage de l'acide hippurique par précipitation.

L'épreuve de Quick consiste :

1) A administrer au sujet à étudier de l'acide benzoïque, sous forme de benzoate de soude ;

2) A doser dans l'urine l'acide hippurique excrété en un laps de temps déterminé.

La formation de l'acide hippurique nécessite qu'entrent en jeu deux processus physiologiques fondamentaux qui justifient la valeur de l'épreuve :

1) La synthèse hépatique du glycocolle, ou acide amino-acétique ;

2) La conjugaison du glycocolle avec l'acide benzoïque, d'où résulte l'acide hippurique ou acide benzoyl-amino-acétique.

L'épreuve constate la fonction de conjugaison. Elle témoigne, de plus, de la capacité du foie à synthétiser le glycocolle. On peut donc raisonnablement s'attendre à ce que cette épreuve, qui repose sur deux fonctions hépatiques importantes, soit affectée dès que l'un ou l'autre des mécanismes de

synthèse et de conjugaison, ou les deux à la fois, se trouvent atteints.

Quick a décrit deux techniques de dosage, dont les résultats concordent :

1) Une technique précise, par extraction ;

2) Une technique clinique, par précipitation.

Nous avons étudié la technique destinée à l'usage clinique et dont le principe est le suivant : la précipitation de l'acide hippurique est provoquée par acidification de l'urine au moyen de HCl concentré et agitation suffisante. Le précipité est soit pesé, soit dosé par la soude, la méthode volumétrique étant plus rapide. L'acide hippurique est suffisamment soluble pour qu' une proportion notable reste dissoute dans l'urine, malgré l'acidification et l'agitation. L'acide excrété total est donc obtenu en ajoutant à la valeur du précipité la quantité présumée en solution. Cette dernière fraction est calculée d'après le volume de l'échantillon et la solubilité admise de l'acide hippurique dans l'urine.

Pour fournir des résultats corrects, la méthode de dosage devra par conséquent réaliser les deux points suivants :

1) Réduire la proportion d'acide non précipité et qui est seulement estimée par calcul ;

2) Provoquer et parfaire la cristallisation de l'acide effectivement dosé.

Deux mesures, qu'il est bon d'associer, permettent de réduire la proportion d'acide hippurique qui échappe à la précipitation :

1) La concentration de l'urine, par évaporation au bain - marie ;

2) L'abaissement du taux de solubilité de l'acide hippurique, par saturation de l'urine au moyen du chlorure de sodium ou du sulfate d'ammonium.

C'est sur ce dernier point et sur le mode de lavage du précipité - précipité qui est relativement soluble - que portent les modifications apportées à la technique originale de Quick.

Nous avons étudié les diverses techniques, les comparant entre elles. Les résultats obtenus nous ont permis de conclure que

1) La réduction du volume de l'échantillon d'urine n'est pas une mesure suffisante : elle ne diminue pas de façon notable la proportion d'acide non précipité;

2) La saturation, par l'un des sels précités, est indispensable ;

3) Les techniques comportant la saturation sont de valeur égale;

4) Le lavage du précipité doit être modéré - pour ne pas entraîner de perte du précipité - il doit être suffisant - pour éliminer l'acide minéral qui imprègne le précipité, lequel sera dosé par la soude ;

5) Dans le cas d'urine albumineuse, la saturation par le sulfate d'ammonium réalise l'élimination de l'albumine par précipitation. Ce procédé semble entraîner une perte d'acide hippurique moindre que celle qu'entraîne l'élimination de l'albumine par coagulation.

Nos essais nous ont montré, de plus, que le lavage - nécessairement modéré - n'élimine qu'en partie l'acide chlorhydrique qui imprègne le précipité. En conséquence, nous pratiquons le dosage de l'acide hippurique en tenant compte de la quantité de solution de soude nécessaire à la neutralisation de l'excès d'acide chlorhydrique; Ceci en présence de Réactif de Töpfer, utilisé comme indicateur.

Nous présentons 26 observations qui, à l'exception de 2 cas de grossesse, constituent des états pathologiques affectant plus ou moins gravement les fonctions hépatiques. Il nous a paru intéressant, en effet, de soumettre les sujets à des examens en série pendant leur séjour à l'hôpital et de suivre le développement de la courbe des valeurs d'excrétion de l'acide hippurique.

Au cours de processus infectieux tels que la typhoïde, la para-typhoïde-A et l'hépatite, l'examen des courbes d'élimination révèle combien variable peut être l'atteinte des fonctions

hépatiques aux divers moments de la maladie ou de la convalescence. On le conçoit, quand on songe à la répercussion que peut avoir sur les fonctions du foie la persistance de l'infection ou le retour offensif de l'agent causal.

L'épreuve est susceptible de fournir de précieux éléments d'information au médecin désireux d'améliorer, par un traitement approprié, les fonctions hépatiques d'un malade promis à l'intervention chirurgicale ; elle peut permettre de fixer le moment optimum pour l'opération. Dans les cas de lithiase vésiculaire et de pyonéphrose que nous avons suivis, le taux d'acide hippurique, très faible tant que persiste un foyer d'infection, s'élève à la normale après l'intervention. La courbe traduit ainsi le bénéfice tiré de l'opération par les malades.

Au cours de la pellagre, les cellules hépatiques peuvent subir une dégénérescence graisseuse. La courbe d'excrétion de l'acide hippurique suit l'évolution de la maladie et marque les effets du traitement : très basse à l'origine, elle s'élève progressivement tandis que disparaissent, sous l'influence de la thérapeutique et du régime, les troubles gastro-intestinaux et les lésions cutanées.

Dans la grossesse, la courbe exprime le fait établi que le taux d'élimination de l'acide hippurique très faible jusqu'au moment de l'accouchement, revient en général à la normale après la délivrance.

L'Épreuve de Quick, que nous pratiquons depuis plus de deux ans dans un service hospitalier, et l'examen des courbes d'excrétion de l'acide hippurique, nous apparaissent comme une utile méthode d'exploration hépatique. L'application clinique ne présente aucune difficulté : la technique de l'épreuve et la technique de dosage sont simples. L'épreuve présente de plus l'avantage appréciable de n'être pas toxique : elle utilise le benzoate de soude, substance somme toute inoffensive (1) ; elle

(1) Les très légères réactions que peuvent éprouver certains sujets sensibles ne constituent nullement une contre-indication à l'épreuve.

repose sur un processus physiologique et n'impose au foie aucun effort particulier.

Sa simplicité et sa non-toxicité autorisent à répéter l'épreuve, qui n'acquiert d'ailleurs sa véritable signification que si elle est considérée au long d'une courbe d'examens. L'épreuve d'acide hippurique, en effet, ne constitue qu'un instantané fonctionnel de la situation explorée ; elle ne renseigne nullement le clinicien sur l'état anatomique du foie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I. Ouvrages Généraux

1. Beaumont and Dodds,
   Recent Advances in Medicine, Churchill 1944
2. Bockus H. L., Gastro-Enterology, Saunders 1946
3. Boyce F. F., The Role of the Liver in Surgery, Thomas 1941
4. Garfield G. Duncan, Diseases of Metabolism, Saunders 1944
5. Gradwohl R. B. H.,
   Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Kimpton 1943
6. Lichtman S. S.,
   Diseases of the Liver,
   Gallbladder and Bile Ducts, Lea and Febiger 1942
7. Melville Sahyun,
   Outline of the Amino Acids and Proteins.
   Chap. VIII : Armand J. Quick, Reinhold 1944

II. Articles

8. Bach S. J.; Biochem. J. **33**, 90, 1939
9. Bernheim F. and Bernheim M. L. C.; J. Biol. Chem. **109**, 131, 1935
10. Block K. and Schoenheimer R.; J. Biol. Chem. **131**, 111, 1939
11. ..... **133**, 633, 1940
12. ..... **134**, 785, 1940
13. Borsook H. and Dubnoff J. W.; J. Biol. Chem. **132**, 559, 1940
14. Boyce F. F. and Mac Fetridge E. M.; Arch. Surgery, **37**, 401, 1938
15. Bryan A. W.; J. Clin. Invest. **2**, 1, 1925
16. Delprat G. D. and Whipple G. H.; J. Biol. Chem. **49**, 229, 1921
17. Friedmann H. and Tachau H.; Biochem. Ztschr. **35**, 88, 1911
18. Griffith W. H.; J. Biol. Chem. **85**, 751, 1929-30
19. Hepler O. E. and Gurley H.; J. Lab. and Clin. Med. **27**, 1593, Aug. 1942
20. Hirsheimer A.; cité par Quick A. J., Arch. Int. Med. **57**, 552, 1936
21. Kingsbury F. B. and Bell E. T.; J. Biol. Chem. **21**, 297, 1915
22. Kisch B.: Enzymologia, **1**, 97, 1936-37
23. Kohlstaedt K. G. and Helmer O. M.;
    Am. J. Digest. Dis. and Nutrition, **3**, 459, Sept. 1936

24. Kraus I. and Dulkins S.; J. Lab. and Clin. Med. 26, 729, 1941
25. Krebs H. A.; Klin. Wochschr. 11, 1744, 1932
26. Krebs H. A.; Z. physiol. Chem. 217, 191, 1933
27. Krebs H. A.; Biochem. J. 29, 1620, 1935
28. Lackner E., Levinson A. and Morse W.; Biochem. 12, 184-189, Oct. 1918
29. Moser R. H., Rosenak B. D. and Hasterlik R. J.; Amer. J. dig. Dis. 9, 183, 1942
30. Olsen N. S., Hemingway A. and Nier A.O.; J. Biol. Chem. 148, 611, 1943
31. Quick A.J.; J. Biol. Chem. 67, 477, Feb. 1926
32. Quick A.J.; J. Biol. Chem. 92. 65, June 1931
33. Quick A.J.; J. Biol. Chem. 95, 189, Feb. 1932
34. Quick A.J.; J. Biol. Chem. 96, 73, 1932
35. Quick A.J.; J. Biol. Chem. 98, 157, 1932
36. Quick A.J. and Cooper M.A.; J. Biol. Chem. 99, 119, 1932
37. Quick A.J.; Proc. Soc. Exper. Biol. and Medic. 29, 1204, June 1932
38. Quick A.J.; Am. J. Med. Sci. 185, 630, 1933
39. Quick A.J.; Arch. Intern. Medic. 57, 544, 1936
40. Quick A.J., Ottenstein H.N. and Weltchek H.; Proc. Soc. Exper. Biol. and Medic. 38, 77, 1938
41. Quick A.J.; Am. J. Digest. Dist. 6, 716, 1939
42. Ratner S., Rittenberg D., Keston A.S. and Schoenheimer R.; J. Biol. Chem. 134, 665, 1940
43. Ratner S., Nocito V. and Green D.E.; J. Biol. Chem. 152, 119, 1944
44. Reid C.; Biochem. J. 33, 723, 1939
45. Rosenberg D.H. and Soskin S.; Am. J. Digest. Dis. 8, 421, Nov. 1941
46. Sherlock S.; Lancet, nº 6388, vol. CCL, p. 159 Fév. 1946
47. Schoenheimer R., Ratner S., Rittemberg D.; J. Biol. Chem. 130, 703, 1939
48. Schwei G.P. and Quick A.J. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 50, 319, 1942
49. Sörenson S.P.L.; Compt. rend. trav. Lab. Carlsberg 7, 1, 1907
50. Swanson W.W.; J. Biol. Chem. 62, 565, 1924-25
51. Weichselbaum T.E. and Probstein J.G.; J. Lab. and Clin. Med. 24, 636, March 1939

Vu, STRASBOURG, le 16 Juillet 1946

Le Président du Jury,

P. CORDIER.

Vu et approuvé :

STRASBOURG, le 16 Juillet 1946

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :

STRASBOURG, le 16 Juillet 1946

Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. SARTORY.

ANDREW'S PRINTING
Rues Negrelli et de Marseille
Teleph. 394
ISMAILIA (Egypte)